

Diplomarbeit

**Auswirkungen auf das Neugeborene von mütterlichen
Psychopharmakakonsum in der Schwangerschaft – eine
retrospektive Studie**

eingereicht von

Johanna Gschwandtl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder-und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Gerhard Pichler

Priv.-Doz. Dr. med. univ. Wolfgang Raith

Graz, 17.06.2020

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 17.06.2020

Johanna Gschwandtl eh

Danksagungen

Mein besonderer Dank gebührt meinem Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. univ. Wolfgang Raith, der mich in allen Phasen der Erstellung dieser Arbeit stets tatkräftig unterstützte und immer ein offenes Ohr für meine Anliegen hatte. Mit seinem umfassenden fachlichen Wissen und seiner geduldigen und freundlichen Art wurde ich von ihm hervorragend betreut.

Auch Herr Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Gerhard Pichler möchte ich für seine ausgezeichnete Betreuung danken. Sein kritisches Hinterfragen gewisser Punkte war sehr hilfreich und richtungsweisend.

Weiters möchte ich mich auch bei Herrn Sen. Scientist Mag. rer. nat. Dr. rer. nat. Alexander Avian vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz für seine Hilfe in statistischen Belangen sehr herzlich bedanken.

Zuletzt möchte ich noch die Gelegenheit nutzen und mich von Herzen bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mir während des gesamten Studiums unterstützend zur Seite standen und mir auch in anstrengenden Zeiten stets Rückhalt boten.

Zusammenfassung

Hintergrund:

In Österreich liegt die Prävalenz für psychische Erkrankungen bei 22,7%. Immer häufiger ist man im klinischen Alltag mit Schwangeren oder Stillenden unter Psychopharmakotherapie konfrontiert, was bei Patientinnen und Ärzten nicht selten ein Unbehagen auslöst. Kein einziges Psychopharmakon ist bis heute für Schwangere oder Stillende zugelassen – auch aus dem Grund, da Arzneimittelstudien an diesem Patientenkollektiv aus ethischen Gründen meist nur schwer durchführbar sind. Der Gebrauch in der Schwangerschaft ist Thema diverser Studien. Abhängig vom gewählten Medikament lassen sich teratogene und fetotoxische Auswirkungen, neonatale Komplikationen sowie langfristige neurokognitive Entwicklungsdefizite finden. In manchen Bereichen ist die Datenlage sehr kontrovers.

Material und Methoden:

In dieser retrospektiven Studie wurden Daten von sämtlichen Neugeborenen des LKH-Universitätsklinikums Graz aus den Jahren 2008 bis inklusive 2017, deren Mütter während der Schwangerschaft eine Psychopharmakotherapie erhielten, analysiert. Unser Augenmerk galt möglichen prä- oder postnatalen, sowie längerfristigen kognitiven Auffälligkeiten. Als Grundlage wurden Daten aus openMEDOCS und der PIA-Fetal Database verwendet. Der Rohdatensatz enthielt 31.816 Geburten. Nach Filterung auf eine intrauterine Psychopharmakexposition und Ausschluss bei gleichzeitiger Exposition gegenüber Alkohol, Drogen oder Substitutionsmedikamenten verblieben 163 Neugeborene in der Studie.

Ergebnisse:

19,8% der Kinder kamen als Frühgeborene und 20,4% mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile (SGA) zur Welt. 10% der Reifgeborenen und 50% der Frühgeborenen präsentierten sich mit einer verzögerten Adaptation und 20,9% der Kinder waren von Malformationen betroffen. Im Detail litten 6,8% unter kardialen Fehlbildungen, 9,9% an einer nephrologischen bzw. urogenitalen Malformation und 3,1% an einer kranialen Auffälligkeit. Postnatal zeigten 17,9% Zeichen einer verzögerten Adaptation und 6,2% wiesen Entzugssymptome auf. 4,9% der Kinder litten in weiterer Folge an Krampfanfällen oder ähnlichen neurologischen Auffälligkeiten und bei 4,3% wurden Entwicklungsverzögerungen verzeichnet.

Conclusio:

Es gibt starke Hinweise, dass bei einer intrauterinen Psychopharmakoexposition vermehrt prä- und postnatale Komplikationen auftreten. Vor allem die Tatsache, dass 19,8% als Frühgeborene und 20,4% als SGA geboren wurden, ist besorgniserregend. Nicht nur 50% der Frühgeborenen, sondern auch 10% der Reifgeborenen präsentierten sich mit Zeichen einer verzögerten Adaptation. Deshalb gilt die Empfehlung, die Geburt in einem Schwerpunktkrankenhaus mit angeschlossener Neonatologie zu planen.

Jeder Kontakt mit einem Psychopharmakon in der Schwangerschaft sollte individuell nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung entschieden werden.

Abstract

Background: In Austria, the prevalence of mental illness is about 22.7%. In everyday clinical practice doctors are increasingly confronted with pregnant women or nursing mothers being treated with psychotropic drugs, which often causes discomfort for both patients and doctors. To date, not a single psychopharmaceutical has been approved for pregnant or breastfeeding women – because of the fact that drug studies in this group of patients are difficult to conduct for ethical reasons. Psychotropic drugs in pregnancy are subject of various studies. Depending on the drug chosen, teratogenic and fetotoxic effects, neonatal complications and long-term neurocognitive development deficits can be found.

Methods: In this retrospective study data from all neonates of the Medical University Graz from 2008 to 2017 whose mothers received psychotropic drugs during pregnancy were analysed. We focused on possible pre- or postnatal anomalies as well as long-term cognitive deficits. Data from openMEDOCS and the PIA-Fetal Database were used. The original data set contained 31,816 births. After filtering for intrauterine psychopharmaceutical exposure and exclusion of neonates who experienced simultaneous exposure to alcohol, drugs or substitution drugs, 163 neonates remained in the study.

Results: 19.8% of the neonates were born as preterm infants and 20.4% showed a birth weight below the 10th percentile (SGA). 10% of mature infants and 50% of preterm infants suffered from delayed adaptation and 20.9% were affected by malformations. In detail 6.8% were affected from cardiac malformations, 9.9% from nephrological or urogenital malformations and 3.1% from cranial abnormalities. Postnatally 17.9% displayed signs of delayed adaptation and 6.2% showed withdrawal symptoms. 4.9% of the neonates suffered from seizures or comparable neurological abnormalities and 4.3% showed developmental delays.

Conclusion: There is strong evidence that intrauterine exposure to psychotropic drugs increases the incidence of pre- and postnatal complications. The fact that 19.8% of the neonates were born as preterm infants and 20.4% showed a birth weight below the 10th percentile (SGA) is alarming. Not only 50% of premature infants, but also 10% of mature infants suffered from delayed adaptation. Therefore, it is recommended to plan the birth in a specialist hospital with affiliated neonatal unit. Every contact with psychotropic drugs during pregnancy should be decided individually after a careful risk assessment.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-------------|
| <i>Danksagungen</i> | <i>iii</i> |
| <i>Zusammenfassung</i> | <i>iv</i> |
| <i>Abstract</i> | <i>vi</i> |
| <i>Glossar und Abkürzungen</i> | <i>viii</i> |
| <i>Abbildungsverzeichnis</i> | <i>ix</i> |
| <i>Tabellenverzeichnis</i> | <i>x</i> |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Prävalenz von psychischen Erkrankungen und Epilepsie | 1 |
| 1.2 Häufigkeit verordneter Psychopharmaka | 3 |
| 1.3 Neonatales Outcome | 3 |
| 1.3.1 Teratogene Schädigung (Erstes Trimenon)..... | 3 |
| 1.3.2 Fetotoxizität (Zweites und drittes Trimenon)..... | 4 |
| 1.3.3 Geburt und neonatale Komplikationen | 5 |
| 1.3.4 Stillzeit | 6 |
| 1.3.5 Längerfristige neurokognitive und behaviorale Auffälligkeiten | 7 |
| 1.3.6 Neonatales Outcome unbehandelter psychischer Erkrankungen | 7 |
| 1.4 Durchführung in der Praxis | 8 |
| 2 Material und Methode | 9 |
| 3 Ergebnisse | 11 |
| 3.1 Verwendete Medikamente | 13 |
| 3.2 Studienpopulation | 16 |
| 3.3 Outcome | 20 |
| 3.3.1 Intrauterine Entwicklung & Geburtsgewicht | 20 |
| 3.3.2 Verzögerte postnatale Adaptation | 22 |
| 3.3.3 Apnoen & rezidivierende Bradykardien | 24 |
| 3.3.4 Entzugssymptomatik | 25 |
| 3.3.5 Fehlbildungen | 27 |
| 3.3.5.1 Kardiale Fehlbildungen..... | 27 |
| 3.3.5.2 Nephrologische und urogenitale Fehlbildungen | 28 |
| 3.3.5.3 Kraniale Malformationen | 30 |
| 3.3.5.4 Sonstige Fehlbildungen | 31 |
| 3.3.6 Krampfanfälle und neurologische Auffälligkeiten | 32 |
| 3.3.7 Entwicklungsverzögerung & sensorische Defizite | 34 |
| 4 Diskussion | 36 |
| 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse | 36 |
| 4.2 Empfehlungen zum Management einer Psychopharmakotherapie in der Schwangerschaft und Stillzeit | 44 |
| 4.3 Limitationen | 46 |
| 4.4 Conclusio | 46 |
| 5 Literaturverzeichnis | 48 |
| <i>Anhang</i> | <i>55</i> |

Glossar und Abkürzungen

| | |
|-------|--|
| NAS | Neonatales Abstinenz Syndrom |
| TCA | Tricyclische Antidepressiva |
| SSRI | Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren |
| SNRI | Selektive Serotonin- und Noradrenalin Reuptake Inhibitoren |
| NARI | Selektive Noradrenalin Reuptake Inhibitoren |
| NaSSA | Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva |
| SARI | Serotonin-Antagonisten und Reuptake Inhibitoren |
| AP | Antipsychotika |
| PPHN | Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen |
| OR | Odds Ratio |
| NG | Neugeborenes |
| IUGR | Intrauterine Growth Restriction |
| SGA | Small for Gestational Age |
| AGA | Appropriate for Gestational Age |
| LGA | Large for Gestational Age |
| IRDS | Infant Respiratory Distress Syndrome |
| ASD | Atrialer Septumdefekt |
| FG | Frühgeborenes |
| RG | Reifgeborenes |
| PDA | Persistierender Ductus Arteriosus |
| VSD | Ventrikelseptumdefekt |
| ADHS | Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung |
| IQ | Intelligenzquotient |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| <i>Abbildung 1: Neugeborene mit einer intrauterinen Psychopharmakaexposition aufgeschlüsselt nach Jahren</i> | 12 |
| <i>Abbildung 2: Arzneimittelgruppen nach Häufigkeit</i> | 13 |
| <i>Abbildung 3: Aufschlüsselung der Exposition der Neugeborenen während der Schwangerschaft in Mono- und Kombinationstherapien</i> | 14 |
| <i>Abbildung 4: Aufschlüsselung aller Antidepressivaverordnungen in ihre einzelnen Medikamente (in Prozent und absoluten Zahlen)</i> | 14 |
| <i>Abbildung 5: Aufschlüsselung aller Antipsychotikaverordnungen in ihre einzelnen Medikamente (in Prozent und absoluten Zahlen)</i> | 15 |
| <i>Abbildung 6: Aufschlüsselung aller Antikonvulsivaverordnungen in ihre einzelnen Medikamente (in Prozent und absoluten Zahlen)</i> | 15 |
| <i>Abbildung 7: Aufschlüsselung aller Verordnungen von Hypnotika, Sedativa und Anxiolytika nach der Häufigkeit der einzelnen Medikamente (in Prozent und absoluten Zahlen)</i> | 16 |
| <i>Abbildung 8: Geschlechtsverteilung der Studienpopulation in absoluten Zahlen aufgelistet nach Jahren</i> | 17 |
| <i>Abbildung 9: Verteilung von Früh- und Reifgeborenen zwischen 2008 – 2017</i> | 18 |
| <i>Abbildung 10: Auflistung der Geburten nach der jeweiligen Gestationswoche</i> | 18 |
| <i>Abbildung 11: Stationäre Aufenthaltsdauer aufgelistet nach Tagen</i> | 19 |
| <i>Abbildung 12: Gesamte Studienpopulation mit/ohne intrauteriner Nikotinexposition</i> | 19 |
| <i>Abbildung 13: Frühgeborene mit/ohne intrauteriner Nikotinexposition</i> | 19 |
| <i>Abbildung 14: Intrauterine Wachstumsretardierung kombiniert mit diversen Merkmalen</i> | 20 |
| <i>Abbildung 15: Small for Gestational Age - kombinierte Auffälligkeiten</i> | 21 |
| <i>Abbildung 16: Neugeborene mit einer verzögerten Adaptation (n=29) aufgelistet nach ihrem Gestationsalter</i> | 22 |
| <i>Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der Psychopharmaka bei Neugeborenen mit einer verzögerten Adaptation</i> | 24 |
| <i>Abbildung 18: Apnoephasen, Schlafapnoe & rezidivierende Bradykardien - kombinierte Merkmale</i> | 25 |
| <i>Abbildung 19: Entzugssymptome und kombinierte Merkmale</i> | 26 |
| <i>Abbildung 20: Häufigkeit kardialer und aortaler Malformationen</i> | 27 |
| <i>Abbildung 21: Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Ausprägungen einer Hydronephrose</i> | 28 |
| <i>Abbildung 22: Merkmale in Verbindung mit nephrologischen oder urogenitalen Fehlbildungen</i> | 29 |
| <i>Abbildung 23: Aufschlüsselung der Medikamentengruppen bei Kindern mit Krampfanfällen & neurologischen Auffälligkeiten</i> | 33 |
| <i>Abbildung 24: Aufschlüsselung der Medikamentengruppen bei Neugeborenen mit Entwicklungsverzögerung & sensorischen Defizite</i> | 34 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| <i>Tabelle 1: 1-Jahres-Prävalenz von Untergruppen depressiver Erkrankungen nach ICD-10</i> | 2 |
| <i>Tabelle 2: Aufschlüsselung nach Arzneimittelgruppen</i> | 13 |
| <i>Tabelle 3: Intrauterine Wachstumsretardierung – kombiniert mit Medikamenten und diversen Merkmalen</i> | 21 |
| <i>Tabelle 4: Verzögerte Adaptation - kombinierte Medikamente und diversen Merkmalen..</i> | 23 |
| <i>Tabelle 5: respiratorische Symptome und rezidivierende Bradykardien kombiniert mit Medikamenten und diversen Merkmalen</i> | 25 |
| <i>Tabelle 6: Entzugssymptome - kombiniert mit Medikamenten und diversen Merkmalen ...</i> | 26 |
| <i>Tabelle 7: Kardiale Fehlbildungen - kombiniert mit diversen Merkmalen & Medikamenten</i> | 28 |
| <i>Tabelle 8: Nephrologische und urogenitale Malformationen - kombiniert mit diversen Merkmalen und Psychopharmaka (✓ eine betroffene Niere; ✓✓ beide Nieren betroffen)</i> | 30 |
| <i>Tabelle 9: Kraniale Malformationen in Kombination mit Medikamenten und diversen Merkmalen</i> | 30 |
| <i>Tabelle 10: Fußdeformitäten in Kombination mit Medikamenten</i> | 31 |
| <i>Tabelle 11: Krampfanfälle und neurologische Auffälligkeiten - kombiniert mit Psychopharmaka und diversen Merkmalen</i> | 33 |
| <i>Tabelle 12: Entwicklungsverzögerungen & Störungen der Sinne - kombinierte Medikamente und Merkmale</i> | 35 |

1 Einleitung

Die Einnahme von Psychopharmaka in der Schwangerschaft löst bei vielen werdenden Müttern und nicht selten auch bei ihren behandelnden Ärztinnen und Ärzten Unbehagen aus. (1) Nicht zuletzt aufgrund des 1962 aufgedeckten Contergan-Skandal. (2) Nach der Behandlung mit dem Wirkstoff Thalidomid wurden weltweit zwischen 5.000 bis 10.000 Kinder mit schwerwiegenden Fehlbildungen geboren, bei zahlreichen Weiteren führte der Kontakt zu einer Todgeburt. (3)

Nichts desto trotz befindet sich der Großteil der psychisch erkrankten Frauen im gebärfähigen Alter. (1) Es ist somit unumgänglich, die einzelnen Psychopharmaka auf ihre teratogene und fetotoxische Potenz hin zu untersuchen und das kurz- bzw. längerfristige Outcome der Neugeborenen nach einer intrauterinen Psychopharmakaexposition zu evaluieren. (1) Dabei stößt man auf eine teils inkongruente Studienlage. Nicht zuletzt aus dem Grund, da in der Schwangerschaft und Stillzeit kontrollierte, randomisierte Studien zur reproduktiven Sicherheit von Psychopharmaka aus ethischen Gründen nicht durchgeführt werden können. Es kommen hier hauptsächlich Vergleichsstudien und Fallberichte zum Einsatz. (4)

Da die Prävalenz von psychischen Erkrankungen bei Frauen in Österreich bei 25% liegt (5), wollten wir das Outcome der intrauterin Psychopharmaka-exponierten Neugeborenen, welche in den Jahren 2008-2017 am LKH Graz geboren wurden, retrospektiv evaluieren. Zusätzlich zu den klassischen Psychopharmaka wurden auch Antikonvulsiva als Neuro-Psychopharmaka in unsere Studie mit aufgenommen, denn jede 200. Schwangere ist von Epilepsie betroffen bzw. wird mit einem Antikonvulsivum therapiert. (6)

1.1 Prävalenz von psychischen Erkrankungen und Epilepsie

Psychische Erkrankungen

Aus einer 2017 erschienenen klinisch-epidemiologischen Studie der Medizinischen Universität Wien geht hervor, dass 22,7% der in Österreich lebenden Personen im vorangegangenen Jahr von einer psychischen Erkrankung betroffen waren. Knapp die Hälfte davon (11,6%) litt unter affektiven Störungen, wie z.B. einer Depression oder einer bipolaren Störung. (5) In der Geschlechterverteilung lassen sich einige Unterschiede

erkennen. So weisen Männer in Bezug auf psychische Erkrankungen eine Prävalenz von 20,3% auf, jene von Frauen liegt bei 25,1%. (5)

Depression

Da die Depression und ihre medikamentösen Therapieoptionen in unserer Datenauswertung aufgrund ihrer Häufigkeit eine bedeutende Rolle einnimmt, möchte ich gerne gesondert auf ihre Prävalenz und Geschlechterverteilung eingehen.

Aus der bereits erwähnten Studie geht eine 1-Jahres-Prävalenz depressiver Erkrankungen von 9,8% hervor. Auch in dieser Rubrik lassen sich Unterschiede in der Geschlechterverteilung erkennen. 7,9% der Männer und 11,5% der Frauen in Österreich leiden an irgendeiner Form der Depression. (7)

1-Jahres-Prävalenz von Untergruppen depressiver Erkrankungen nach ICD-10

| | 1-Jahres-Prävalenz (in %) |
|-------------------------------|----------------------------------|
| Altersverteilung | |
| < 30 Jahren | 11,4 |
| 30 – 49 Jahren | 11,2 |
| > 50 Jahren | 8,6 |
| Geschlechterverteilung | |
| Männlich | 7,9 |
| Weiblich | 11,5 |

Quelle: Studie "Prävalenz und Versorgung psychischer Krankheiten in Österreich", Zwischenauswertung 2017

Tabelle 1: 1-Jahres-Prävalenz von Untergruppen depressiver Erkrankungen nach ICD-10

Zusätzlich ist zu erwähnen, dass die Peripartalzeit eine besonders vulnerable Phase im Leben einer Frau ist, die mit einem erhöhten Risiko an einer Depression zu erkranken, einher geht. 10-15% der Schwangeren sind von einer antepartalen depressiven Störung und weitere 10-15% von einer postpartalen Depression betroffen. Der Anteil an Frauen, die während der Schwangerschaft vereinzelte depressive Symptome wahrnehmen, wird um ein Vielfaches höher vermutet. Von einer postpartalen Depression abzugrenzen, ist der sogenannte „Baby Blues“. Gemeint sind hier jene Tage kurz nach der Entbindung, die mit einer erhöhten emotionalen Labilität einhergehen, mehr als die Hälfte aller Mütter betreffen und keinen Krankheitswert aufweisen. (7)

Epilepsie

Mit einer Prävalenz von 0,5 - 0,9% und einem Lebenszeitrisiko von 3 - 4% zählt die Epilepsie zu den häufigsten chronischen neurologischen Störungen. Das Mittel der Wahl um eine Anfallsfreiheit zu erzielen, ist eine medikamentöse Therapie. Zirka 60% der Patienten unter pharmakologischer Therapie benötigen diese ein Leben lang. (8)

1.2 Häufigkeit verordneter Psychopharmaka

In Österreich lässt sich eine steigende Tendenz beim Bedarf von Psychopharmaka verzeichnen. Eine Analyse des Verbrauchs ergab eine Zunahme von 25% innerhalb von neun Jahren (2006 bis 2013). Der Hauptanteil dieser Steigerung ist auf Antidepressiva und Antipsychotika zurückzuführen. (9)

Eine nationsweite Befragung aus dem Jahr 2017 zeigte, dass 40% der Menschen, welche im vorangegangenen Jahr psychisch erkrankt waren, eine Therapie mit Psychopharmaka erhielten. Erstaunlicherweise gaben auch 7% der psychisch Gesunden an, im vergangenen Jahr Psychopharmaka eingenommen zu haben. (5) Weitere Zahlen, die das Ausmaß der Psychopharmakotherapie belegen, lassen sich aus dem Depressionsbericht Österreich aus dem Jahr 2019 ablesen. Im Jahr 2015 wurde knapp 10% aller Anspruchsberechtigten einer österreichischen Krankenversicherung wenigstens einmal ein Antidepressivum verschrieben. (7)

1.3 Neonatales Outcome

In der Literatur sind eine Vielzahl an verschiedenen Malformationen und neonatalen Komplikationen wie Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht, Adaptationsstörungen oder Entzugssyndrome beschrieben.

Im Folgenden werden die möglichen embryo- bzw. fetotoxischen Auswirkungen von Psychopharmaka chronologisch – vom Embryo bis ins Schulkindalter – behandelt.

1.3.1 Teratogene Schädigung (Erstes Trimenon)

In der Embryonalperiode, welche die ersten acht Wochen umfasst, findet die Organogenese statt. In dieser Phase ist der Embryo besonders vulnerabel gegenüber teratogenen Substanzen und das Risiko für morphologische Fehlbildungen ist hier am

höchsten. Die anschließende Fetalperiode ist die Zeit der funktionellen Ausreifung der Organe. Das bedeutet konkret, dass sich in der Fetalperiode zwar das Risiko für die Entwicklung morphologischer Fehlbildungen verringert, nicht jedoch die Ausbildung von funktionellen Organdefiziten. Das Gehirn zeigt sich in dieser Zeit der Differenzierung und Ausreifung besonders empfindlich gegenüber Noxen. (10)

In einigen Studien ist eine Assoziation mit einer intrauterinen SSRI-Exposition und dem Auftreten diverser kongenitaler Malformationen beschrieben. (11) (12) (13)

Im Allgemeinen würde man vermuten, dass ein spezielles Teratogen in verschiedenen Studien ähnliche Muster von Malformationen hervorrufen würde, ein spezifisches Muster lässt sich bei Antidepressiva – bis auf die beiden Ausnahmen Paroxetin und Fluoxetin – jedoch nicht erkennen. (14)

Die intrauterine Exposition von Paroxetin scheint im ersten Trimenon mit einem erhöhten Risiko für kardiale Malformationen assoziiert zu sein. (15) (16)

Auch Fluoxetin weist ein signifikant erhöhtes Risiko für große Malformationen, im speziellen für kardiovaskuläre Fehlbildungen auf. (17) (18)

Zahlreiche Studien belegen das teratogene Potential von Valproinsäure im ersten Trimester. (19) (20) (21) Angefangen von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und kongenitalen Herzfehlern, bis hin zu urogenitalen und muskuloskelettalen Malformationen und Neuralrohrdefekten, wie Spina bifida, Anencephalie und Exencephalie, weist Valproinsäure ein 2-7fach erhöhtes Risiko für kongenitale Malformationen auf. (22) Aus diesem Grund sollte Valproinsäure im gebärfähigen Alter nur in absoluten Ausnahmefällen verordnet werden. (6)

Auch andere Antikonvulsiva, wie Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin oder Topiramate, sind mit einem erhöhten Risiko für kongenitale Fehlbildungen assoziiert, wenn zwar nicht mit einem derart starken teratogenen Potential. (21)

1.3.2 Fetotoxizität (Zweites und drittes Trimenon)

In der Fetalzeit steht die funktionelle Ausreifung der Organe im Vordergrund. Fetotoxische Substanzen können in dieser Phase eine abnormale Entwicklung oder Wachstumsretardierung verursachen und im schlimmsten Fall im Abort oder intrauterinen Fruchttod enden. (10)

Antidepressiva sowie auch Antipsychotika weisen in verschiedenen Studien ein signifikant erhöhtes Risiko für Aborte und Todgeburten auf. (23) (24) (25) (26)

1.3.3 Geburt und neonatale Komplikationen

Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012 weist auf eine signifikante Assoziation zwischen mütterlichen Antidepressivakonsum und einem niedrigen Geburtsgewicht sowie einer erhöhten Frühgeburtlichkeit im Vergleich zu nicht exponierten Neugeborenen hin. (27)

Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in anderen Studien wider und betreffen vor allem eine Exposition im dritten Trimenon. (28) (29) (30)

In Bezug auf Antipsychotika führen jene der ersten Generation häufiger zu oben genannten Komplikationen als jene der zweiten Generation. (31)

Postnatale Adaptationsstörung

Die meisten Psychopharmaka haben die Fähigkeit, die Plazentaschranke zu überwinden und haben dadurch das Potential, den Fetus zu beeinflussen. (14)

Eine Exposition gegenüber Antidepressiva in der Spätschwangerschaft kann in bis zu 30% der Neugeborenen zu einer verzögerten neonatalen Adaptation führen. (27) (32) (33)

Im Detail finden sich bei den betroffenen Neugeborenen Symptome wie respiratorischer Distress, Zyanose, Apnoephasen, Temperaturinstabilität, Hyper- und Hypotonie. (27) (34)

Sowohl bei Antidepressiva als auch bei Antipsychotika wurden Zeichen einer verzögerten Adaptation beschrieben. (35) Am wahrscheinlichsten zeigen sich derartige Symptome nach einer Behandlung mit Paroxetin, Fluoxetin oder Venlafaxin. (14)

Die Beschwerden beginnen nach der Geburt und enden für gewöhnlich innerhalb zwei Wochen. (34) Schwere und Dauer der Symptome sind unter anderem von der Dosis und der Dauer der Exposition ab. (32)

Außerdem wurden bei Neugeborenen nach einem intrauterinen Antidepressivakontakt erhöhte Raten an verminderten APGAR-Werten (28) und an stationären Aufnahmen an einer Neonatalen Intensivstation (NICU) vermerkt. (36) Nach einem Kontakt mit SSRI wurden vermehrt serotonerge Symptome beschrieben. (37)

Neonatales Abstinenz Syndrom (NAS)

Aus einer Kohortenstudie aus dem Jahr 2006 von Levinson-Castriel et al. geht hervor, dass bei 30% der Neugeborenen, welche in utero mit SSRI in Kontakt kamen, Zeichen eines Neonatalen Abstinenz Syndroms auftraten. Zirka die Hälfte der betroffenen Neugeborenen zeigten schwere Entzugssymptome (Finnegan Score >8), die andere Hälfte wies lediglich leichte Symptome auf (Finnegan Score 4-7). (38) Diese Ergebnisse decken sich auch mit anderen internationalen Studien und Fallberichten. (39) (40) (41) (42) (43)

Neben Antidepressiva haben auch Antipsychotika das Potential Entzugssymptome hervorzurufen. (35) Tremor, Hypertonus, Irritabilität, schrilles Schreien, Schwierigkeiten beim Füttern, gastrointestinale Symptome, wie Erbrechen oder Diarrhoe, und in schweren Fällen auch Krampfanfälle können Ausdruck eines NAS sein. (34) (38)

Persistierende Pulmonale Hypertonie

Eine persistierende Pulmonale Hypertonie (PPNH) ist eine seltene Erkrankung, die jedoch in bis zu 15% letal verläuft. Eine SSRI-Exposition in der Spätschwangerschaft erhöht das Risiko um mehr als das 2-fache (3 aus 1.000 vs. 1,2 aus 1.000). Ein Kontakt im ersten Trimenon hat hingegen keinen nachweisbaren Einfluss auf die Entstehung der Krankheit. (44) (45) (46)

1.3.4 Stillzeit

Die meisten neueren Antidepressiva erzeugen lediglich sehr niedrige bis nicht nachweisbare Plasmakonzentrationen im gestillten Neugeborenen. Die höchsten Plasmaspiegel wurden bei Fluoxetin gefunden. (47) Aufgrund seiner langen Eliminationszeit und der aktiven Metaboliten ist Fluoxetin in der Stillzeit nicht empfohlen. (1) Vereinzelt liegen Fallberichte nach der Anwendung von Fluoxetin, Escitalopram oder Citalopram in der Stillzeit vor, in denen von Nebenwirkungen wie verminderter Nahrungsaufnahme, wässrigem Stuhl, Hypotonie, Schlafschwierigkeiten oder Irritabilität berichtet wird. (48) (49) (50)

Obwohl Einzelfallberichte in Hinblick auf eine mögliche Kausalität schwierig zu bewerten sind, ist es dennoch interessant, dass für Antidepressiva mit höheren kindlichen Plasmaspiegel eine größere Anzahl an Fallberichten zu finden ist. (47)

Hinsichtlich einer antipsychotischen Therapie gelten Quetiapin und Olanzapin als Mittel erster Wahl. (51) Auch Risperidon wird als sicher zitiert. (52)

Auch die meisten Antikonvulsiva – unter ihnen auch die am häufigsten verwendeten, wie Lamotrigin, Levetiracetam und Carbamazepin - gelten in der Stillzeit als relativ sicher. (53)

Ein berechtigter Grund, sich gegen ein Stillen zu entscheiden, ist der desynchronisierte Schlaf-Wach-Rhythmus, welcher eine Destabilisierung einer psychischen Erkrankung triggern kann. (1)

1.3.5 Längerfristige neurokognitive und behaviorale Auffälligkeiten

Diverse Studien beschreiben bei Kindern nach einem pränatalen Kontakt mit Antidepressiva oder Antiepileptika ein vermehrtes Auftreten von autistischen Verhaltenszügen. (54) (55) (56)

Weiters wurden nach einer intrauterinen Antidepressivaexposition psychomotorische und verhaltensbezogene Entwicklungsverzögerungen (57), sowie erhöhte Raten an Depressionen in der frühen Adoleszenz verzeichnet. (58)

Auch Valproinsäure ist unter anderem dafür bekannt, kognitive sowie psychomotorische Entwicklungsdefizite hervorzurufen. (56)

1.3.6 Neonatales Outcome unbehandelter psychischer Erkrankungen

Es steht außer Zweifel, dass sich eine psychische Erkrankung der Mutter auf den psychischen Zustand und die Entwicklung des Kindes auswirken kann. (1)

Mütterliche Angstzustände in der Schwangerschaft können ein verändertes Verhalten und eine reduzierte Selbstregulation beim Neugeborenen hervorrufen, welche eine Prädisposition für Bindungs-, Verhaltens- und Entwicklungsschwierigkeiten darstellt. (59)

Weiters sind antenatale Depressionen bei der Mutter mit Präeklampsie (60) (61) (62) und einer inadäquaten mütterlichen Gewichtszunahme (63) verbunden. Für des Un- bzw. Neugeborene erhöht sich dadurch das Risiko für Frühgeburtlichkeit (60) (61) (62), eines niedrigen Geburtsgewichts (64), fetalem Stress (65) einer Sectio und einer stationären Aufnahme an einer Neonatologie (66).

Kinder depressiver Mütter weisen ein erhöhtes Risiko für kognitive und sprachliche Minderentwicklungen auf. (67) Außerdem wurden erhöhte Raten an Depressionen und Angststörungen bei jenen Kindern beschrieben. (68)

Wie schon eingangs erwähnt, ist die Durchführung randomisierter kontrollierter Studien bezüglich Psychopharmaka in der Schwangerschaft ethisch meist nicht vertretbar. Diese Situation erschwert jedoch eine genaue Differenzierung zwischen den Auswirkungen eines Psychopharmakons und jenen einer psychischen Erkrankung. (4)

1.4 Durchführung in der Praxis

Bis heute hat noch kein einziges Psychopharmakon eine Zulassung in der Therapie von schwangeren Frauen erhalten. Als Orientierungshilfe für eine „off-label“-Verordnung dienen die aktuellen Leitlinien und Webseiten wie beispielsweise „Embryotox.de“. (1)

Ob und wie eine Therapie mit Psychopharmaka in einer Schwangerschaft fortgeführt wird, sollte unter Abwägung des mütterlichen und fetalen Risikos individuell und gewissenhaft entschieden werden. (1)

2 Material und Methode

In dieser retrospektiven Studie wurden Daten von sämtlichen Neugeborenen des LKH-Universitätsklinikums Graz aus den Jahren 2008 bis inklusive 2017, deren Mütter während der Schwangerschaft eine dokumentierte Therapie mit Psychopharmaka erhielten, auf mögliche prä- oder postnatale Auffälligkeiten untersucht und statistisch analysiert.

Datenakquirierung

Als Grundlage für diese Arbeit wurden Daten, die aus dem Schwangerschaft- und Geburtendokumentationsprogramm PIA-Fetal Database und PIA-FetaDoc vom LKH-Universitätsklinikum Graz stammen, verwendet. Dieser Datensatz enthielt sämtliche relevante Informationen und Befunde über die Schwangerschaft, die Geburt und die neonatale Zeit. Die Datenbank erfasst gleichermaßen mütterliche als auch kindliche Informationen in den jeweiligen zeitlichen Abschnitten (pränatal, perinatal, postnatal).

Aus dem PIA-Rohdatensatz wurden alle Neugeborenen extrahiert, welche in utero keiner Psychopharmakaexposition ausgesetzt waren.

Anschließend wurden jene Neugeborenen zur genaueren Sichtung der Krankengeschichte und des weiteren Verlaufs im Krankenhausinformationssystem *openMEDOCS* gesucht und etwaige Auffälligkeiten vermerkt.

Einschlusskriterien

Es wurden sämtliche weibliche und männliche Neugeborene, die in den Jahren 2008 bis inklusive 2017 am LKH Graz geboren wurden und bei deren Mütter während der Schwangerschaft eine Therapie von Psychopharmaka dokumentiert war, in die Studie mit eingeschlossen. Als Psychopharmaka wurden folgende Medikamentengruppen definiert: Antidepressiva, Phasenprophylaktika, Antipsychotika, Antikonvulsiva, Hypnotika, Sedativa und Anxiolytika sowie Methylphenidat als Psychopharmakon im weiteren Sinne.

Ausschlusskriterien

Neugeborene, welche in utero zusätzlich zur Psychopharmakaexposition eine zeitgleiche Exposition gegenüber Substitutionsmedikamenten, Alkohol oder Drogen erfuhren, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Datenanalyse

Nach genauer Sichtung der Fälle wurde eine Excel-Tabelle erstellt und diese wie folgt gegliedert: Codierung, Psychopharmakon, Symptome & Diagnosen des Neugeborenen, Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht (kg/Perzentilen), Körperlänge und Kopfumfang zum Zeitpunkt der Geburt (cm/Perzentilen), APGAR 1/5/10, stationäre Aufnahme, relevante mütterliche Infos (wie Nikotinabusus). In weiterer Folge wurden die Symptome nach Organzugehörigkeit gegliedert.

Statistik

Es wurde eine deskriptive Statistik vorgenommen. Für numerische Daten wurden Mediane und Quartile berechnet. Kategorische Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Datenschutz

Die PIA-Daten sowie die Daten aus openMEDOCS wurden anonymisiert und mit fortlaufender Nummerierung codiert. Nur autorisierte Personen haben Zugriff auf die Originaldaten.

3 Ergebnisse

Der anfängliche Datensatz enthielt sämtliche Neugeborene aus den Jahren 2008 bis inklusive 2017, die am LKH-Universitätsklinikum Graz (Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe) entbunden wurden. In diesen zehn Jahren wurden insgesamt 31.816 Neugeborene geboren.

Aus diesem Datensatz wurden im Anschluss sämtliche Mutter-Kind-Paare extrahiert, deren Mütter in der Schwangerschaft eine Therapie mit Psychopharmaka erhielten. Es fanden sich 178 Neugeborene, die einzelnen Psychopharmaka oder einer Kombinationstherapie ausgesetzt waren. Unter den Begriff „Psychopharmaka“ wurden folgende Medikamentengruppen mit eingefasst:

- Antidepressiva: Tricyclische Antidepressiva (TCA), Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI), Selektive Serotonin- und Noradrenalin Reuptake Inhibitoren (SNRI), Selektive Noradrenalin Reuptake Inhibitoren (NARI), Dopamin-/Noradrenalin Reuptake Inhibitoren, Monoaminoxidase-Hemmer, Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA), Serotonin-Antagonisten und Reuptake Inhibitoren (SARI), Serotonin-Modulatoren und Stimulatoren, Melatonin-Agonisten, Glutamat-Regulatoren, pflanzliche Arzneimittel und Stimmungsstabilisatoren
- Antipsychotika: Antipsychotika der 1. und 2. Generation (typische und atypische AP)
- Antikonvulsiva
- Sedativa/Hypnotika/Anxiolytika: Benzodiazepine, Z-drugs, Pflanzliche Arzneimittel
- Sonstige: Amphetamine (Methylphenidat)

In Anhang 1 sind sämtliche Medikamente aufgelistet, welche im Datensatz zu finden waren und in die Studie miteingeschlossen wurden.

Eine vollständige Auflistung aller Medikamente, die im Datensatz enthalten waren, aber aus der Studie ausgeschlossen wurden, sind im Anhang 2 zu finden.

Bei 15 Kindern wurde zusätzlich zur intrauterinen Psychopharmakaexposition eine Exposition gegenüber Substitutionsmedikamenten, Alkohol und/oder Drogen – im speziellen THC – dokumentiert. Aus diesem Grund wurden jene 15 Kinder nachträglich aus der Studie ausgeschlossen, da sich der alleinige Einfluss von Psychopharmaka nicht klar evaluieren lässt. Somit verblieben am Ende 163 Neugeborene in der Studie.

Im Detail wurden zu Beginn 174 Frauen mit Psychopharmakakonsum während der Schwangerschaft in die Studie inkludiert. Aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien wurden 15 schwangere Frauen exkludiert. Somit verblieben 159 schwangere Frauen, die die Einschlusskriterien erfüllten, in der Studie. Da in der Studienpopulation vier Zwillingspaare identifiziert werden konnten, beläuft sich die Anzahl der Neugeborenen schlussendlich auf 163.

In Abbildung 1 sieht man eine Aufschlüsselung der Geburten, verteilt über die zehn Jahre. Der Psychopharmakakonsum während Schwangerschaften ist im Laufe dieser Zeit angestiegen. So war in den Jahren 2008 bis 2010 kein Mutter-Kind-Paar zu finden, welches die Kriterien erfüllte. In den darauffolgenden Jahren stieg der Konsum allmählich an und in den Jahren 2014 bis 2017 war ein deutlich höherer Verbrauch zu verzeichnen.

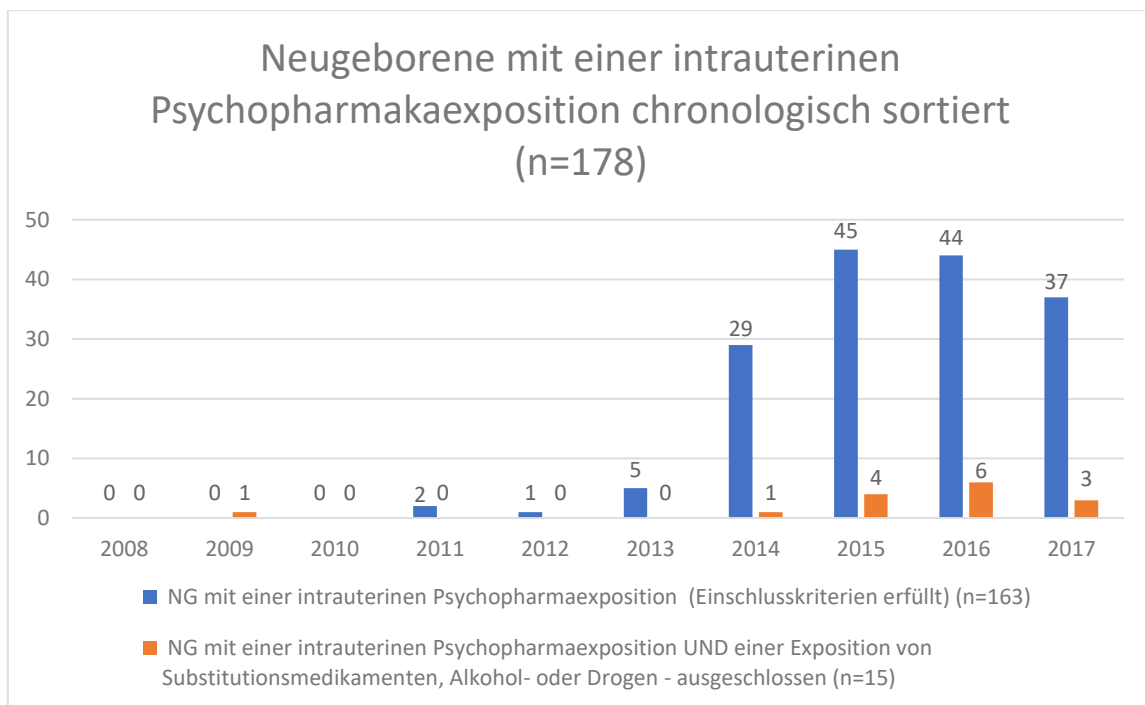


Abbildung 1: Neugeborene mit einer intrauterinen Psychopharmakaexposition aufgeschlüsselt nach Jahren

3.1 Verwendete Medikamente

Insgesamt wurden in diesen zehn Jahren 197 Psychopharmaka verordnet. In Tabelle 2 sieht man eine Auflistung der Arzneimittelgruppen, nach ihrer Häufigkeit geordnet.

Antidepressiva sind die mit Abstand dominierende Gruppe (55,5%), gefolgt von Antikonvulsiva (26,9%) und Antipsychotika (9,6%). Den Abschluss bildet die Gruppe der Sedativa, Hypnotika und Anxiolytika mit 4,6%.

Tabelle 2: Aufschlüsselung nach Arzneimittelgruppen

| Arzneimittelgruppe | Anzahl |
|---|------------|
| Antidepressiva | 110 |
| Antikonvulsiva | 53 |
| Antipsychotika | 19 |
| Sedativa/Hypnotika/Anxiolytika | 9 |
| Sonstige (Methlyphenidat, pflanzliche Arzneimittel) | 6 |
| | 197 |

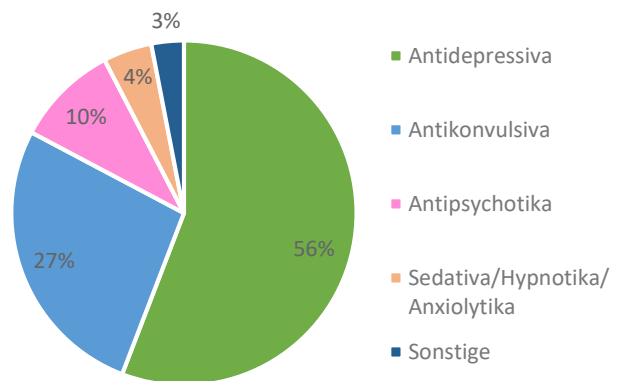


Abbildung 2: Arzneimittelgruppen nach Häufigkeit

Somit fallen insgesamt 197 Verordnungen von Psychopharmaka auf 163 Neugeborene. Diese Differenz lässt sich durch Mehrfachverordnungen erklären. 134 Neugeborene (82,2%) kamen in utero mit nur einem Psychopharmakon in Berührung. Die Mütter von 25 Neugeborenen (15,3%) nahmen in der Schwangerschaft zwei verschiedene Psychopharmaka. Drei Neugeborene (1,8%) waren intrauterin einer dreifachen Kombination und ein Neugeborenes (0,6%) einer vierfachen Kombination von Psychopharmaka ausgesetzt.

Im Anhang 3 sind sämtliche eingeschlossene Medikamente mit Wirkstoff- und vorkommenden Handelsnamen - nach ihrer Häufigkeit geordnet - aufgelistet. Es lässt sich eine Häufung gewisser Medikamente erkennen.

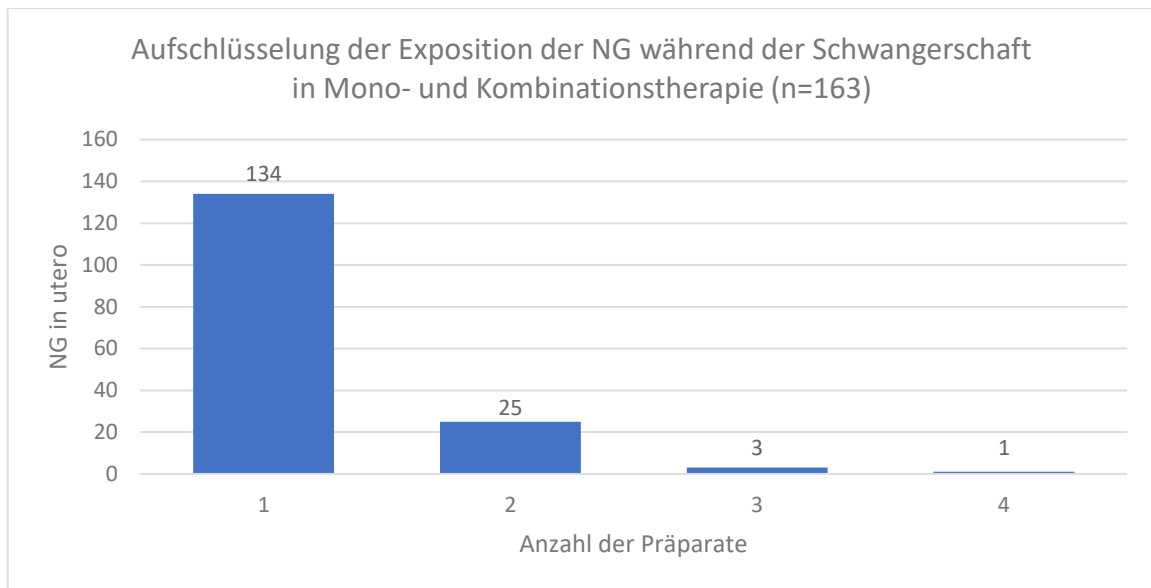


Abbildung 3: Aufschlüsselung der Exposition der Neugeborenen während der Schwangerschaft in Mono- und Kombinationstherapien

Antidepressiva

In der Schwangerschaft wurden besonders oft Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI), wie etwa Sertralin (55x), Escitalopram (12x), Fluoxetin (6x) und Paroxetin (6x) verwendet. Venlafaxin (11x) aus der Gruppe der Selektiven Serotonin und Noradrenalin Reuptake Hemmer (SNRI) und Trazodon (8x), ein Serotonin Antagonist und Reuptake Inhibitor (SARI), kommen ebenfalls vermehrt vor. Insgesamt wurden 110 Verordnungen von Antidepressiva gefunden. Dies bedeutet, dass Sertralin in diesen zehn Jahren die Hälfte aller Antidepressivaverordnungen ausmacht.

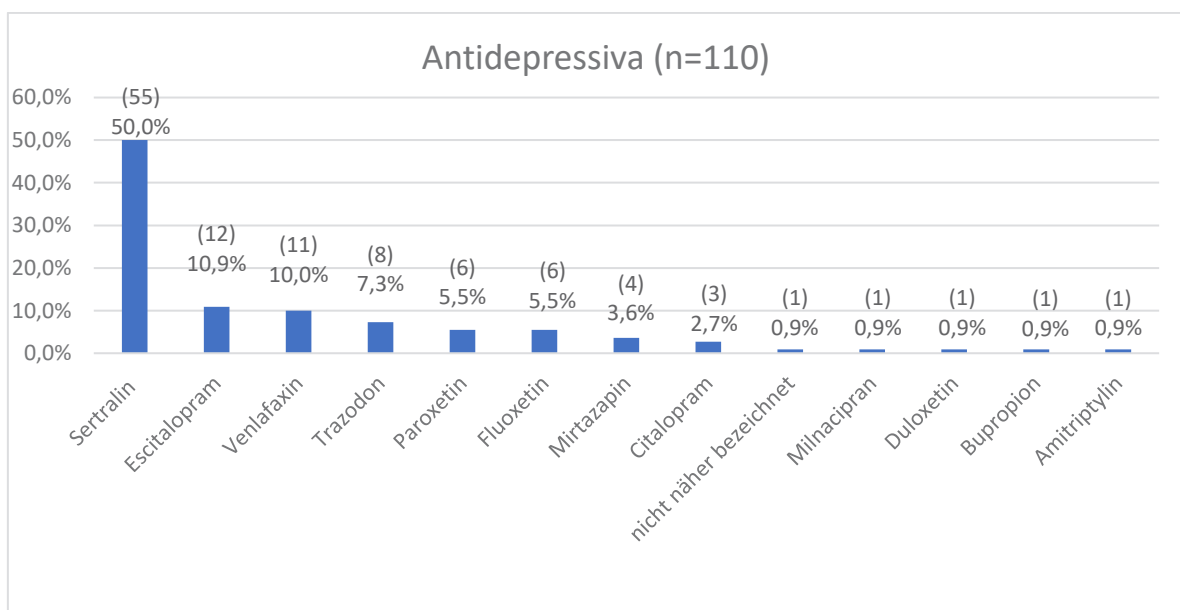


Abbildung 4: Aufschlüsselung aller Antidepressivaverordnungen in ihre einzelnen Medikamente (in Prozent und absoluten Zahlen)

Antipsychotika

Das mit Abstand am häufigsten in der Schwangerschaft verwendete Antipsychotikum ist Quetiapin, ein Antipsychotikum der 2. Generation. Mit 13 von insgesamt 19 Verordnungen nimmt es 68,4% aller Antipsychotikaverordnungen ein.

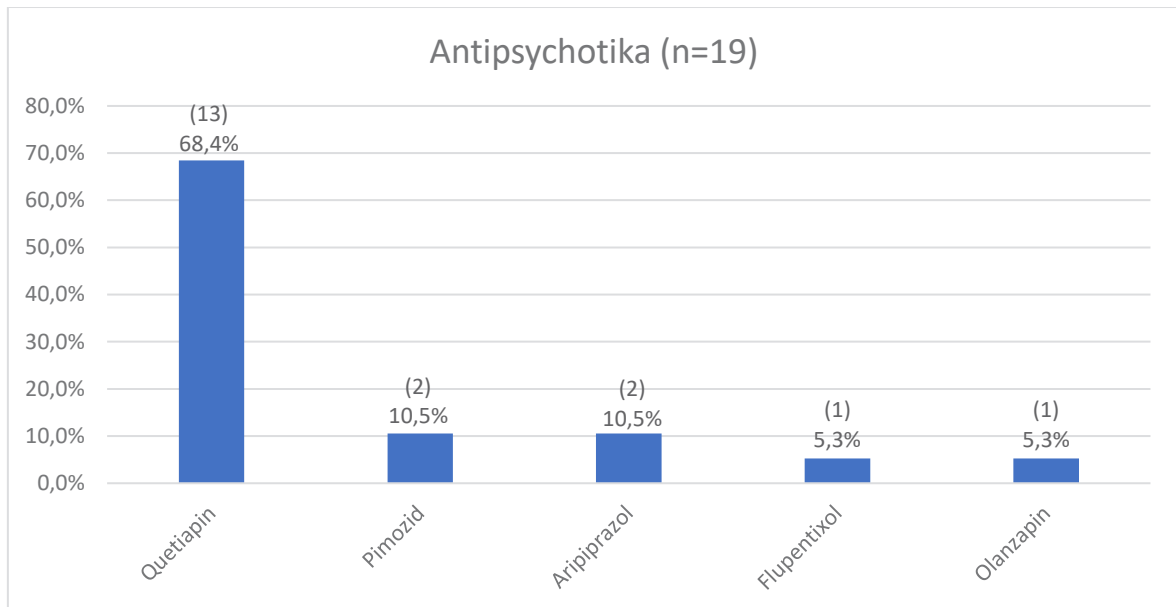


Abbildung 5: Aufschlüsselung aller Antipsychotikaverordnungen in ihre einzelnen Medikamente (in Prozent und absoluten Zahlen)

Antikonvulsiva

Es wurden insgesamt 53 Mal Antikonvulsiva verordnet. Lamotrigin führt mit 29 Verordnungen (54,7%), gefolgt von Levetiracetam mit sieben (13,2%) und Valproinsäure

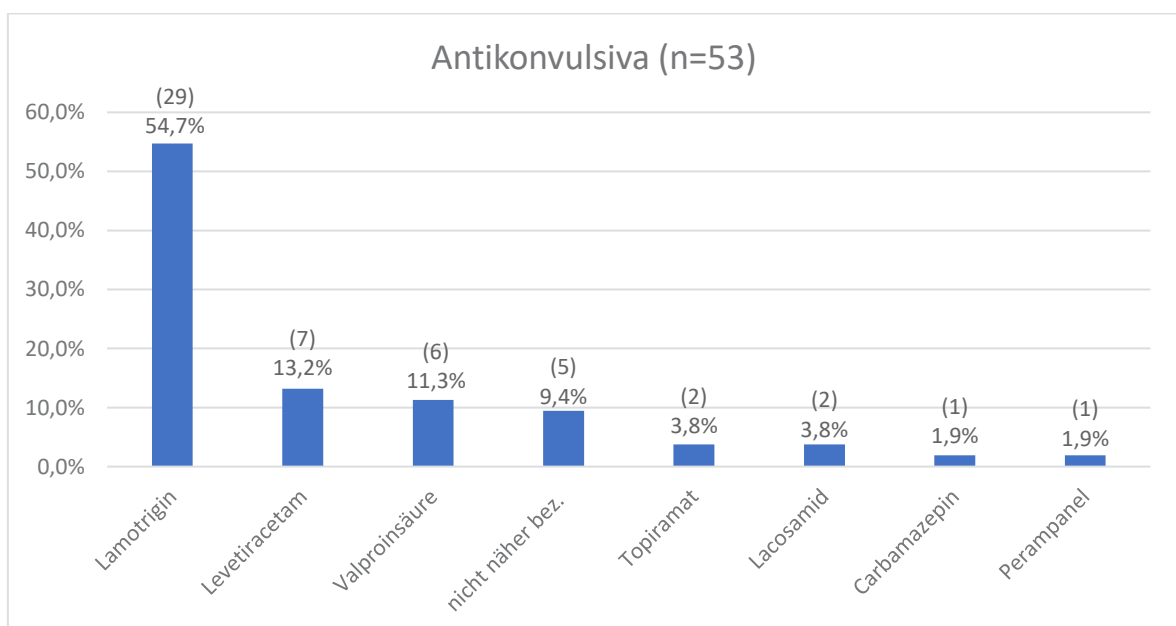


Abbildung 6: Aufschlüsselung aller Antikonvulsivaverordnungen in ihre einzelnen Medikamente (in Prozent und absoluten Zahlen)

mit sechs (11,3%) Verordnungen. Leider wurden im Datensatz fünf „Antiepileptika nicht näher bezeichnet“ gefunden. Diese machen 9,4% der Antikonvulsivaverordnungen aus und konnten nicht genauer zugeordnet werden.

Sedativa, Hypnotika und Anxiolytika

Aus der Gruppe „Sedativa, Hypnotika und Anxiolytika“ waren neun Verordnungen zu finden. Angeführt wird diese Liste von Diazepam, ein Benzodiazepin mit vier Verordnungen (44,4%). Darauf folgen Clonazepam und Alprazolam mit je 2 Verordnungen (22,2%). Den Abschluss bildet Clobazam mit einer Verordnung (11,1%).

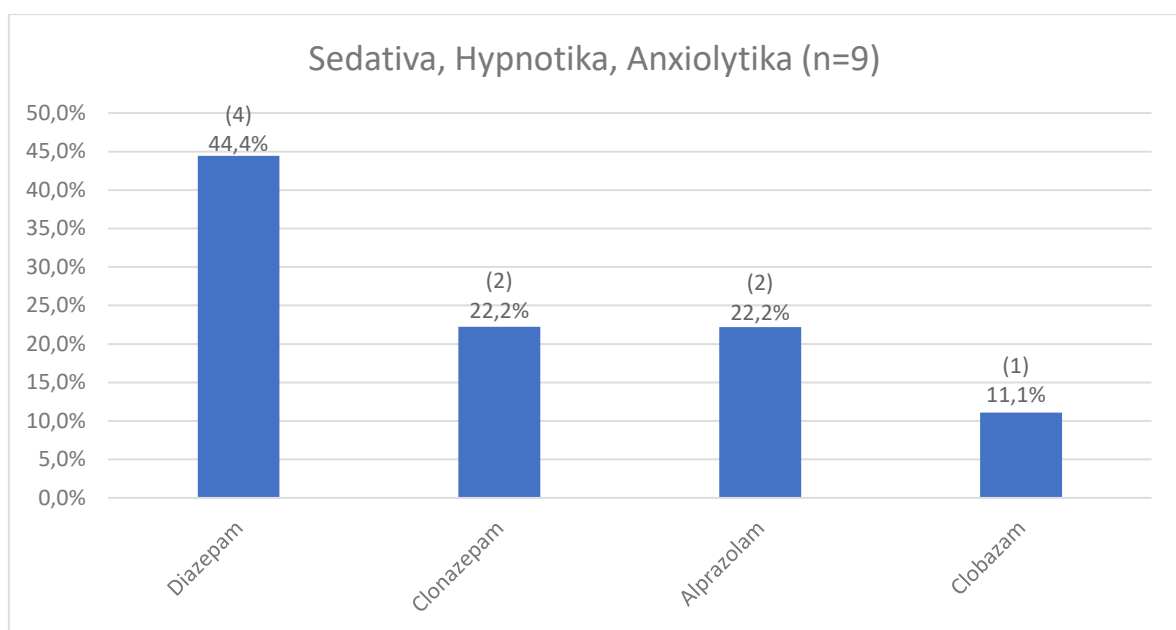


Abbildung 7: Aufschlüsselung aller Verordnungen von Hypnotika, Sedativa und Anxiolytika nach der Häufigkeit der einzelnen Medikamente (in Prozent und absoluten Zahlen)

Sonstige Psychopharmaka

In dieser Kategorie wurden Phytopharmaka wie Passionsblumenextrakte mit vier Verordnungen oder Baldrian mit einer Verordnung sowie Methylphenidat, ein Amphetamin welches einmal dokumentiert wurde, summiert.

3.2 Studienpopulation

163 Föten erfüllten die Einschlusskriterien der Studie, davon wurden 162 lebend geboren. An einem weiblichen Fetus wurde im letzten Trimenon (33+0) aufgrund multipler Fehlbildungen ein Fetoizid durchgeführt.

Geschlechterverteilung

Die Studienpopulation gliedert sich in 93 Neugeborene männlichen Geschlechtes (57,1%) und 70 weiblichen Geschlechtes (42,9%).

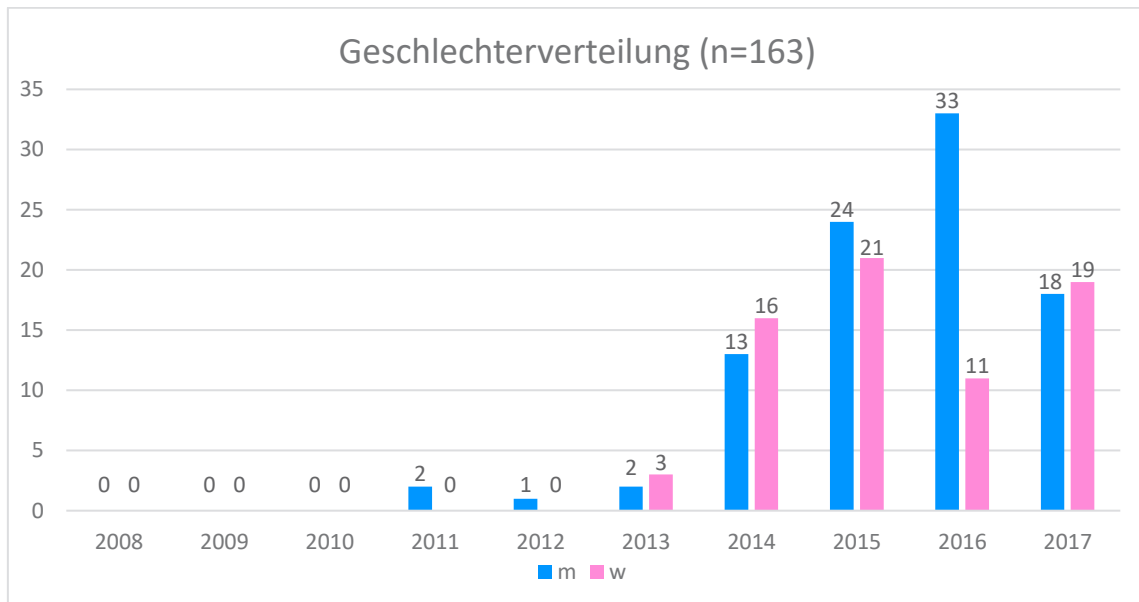


Abbildung 8: Geschlechtsverteilung der Studienpopulation in absoluten Zahlen aufgelistet nach Jahren

Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften

Es wurden vier Zwillingspaare identifiziert, welche in den Jahren 2013 – 2015 geboren wurden. Drei Zwillingspaare kamen als Frühgeburt zur Welt (zwischen 32+0 und 34+0), ein Zwillingspärchen wurde mit einem Gestationsalter von 37+1 als Reifgeborene entbunden.

Gestationsalter, Geburtsgewicht, Körperlänge, Kopfumfang und APGAR-Werte

Der Median vom Gestationsalter liegt bei 39+3 Tagen [29+6 – 41+5], jener bezüglich des Geburtsgewichts bei 3085 g [1054 – 4380g]. Der Median der Körperlänge betrug 50cm [34 – 59] und jener des Kopfumfanges 34cm [27,5 – 37,5] Die Medianwerte des APGAR 1/5/10 lauten wie folgt: $\tilde{x} = 9/10/10$ [3 – 9/6 – 10/7 – 10].

Frühgeborene vs. Reifgeborene

Bezüglich Früh- und Reifgeburten ergab sich über die Jahre eine Verteilung von 80,2% Reifgeborenen und 19,8% Frühgeborenen.

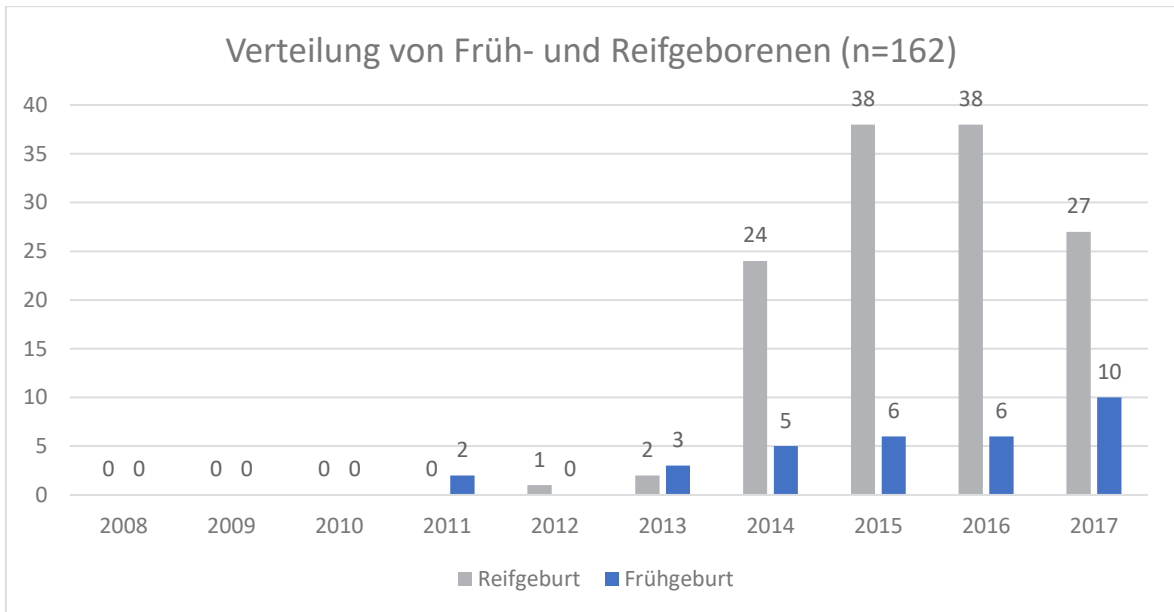


Abbildung 9: Verteilung von Früh- und Reifgeborenen zwischen 2008 – 2017

32 Kinder kamen als Frühgeborene zur Welt (< 37+0). Das jüngste Kind aus der Studienpopulation wurde mit einem Gestationsalter von 29+6 geboren. Mit dem Fortschreiten der Schwangerschaft steigt auch die Anzahl der Geburten. Das älteste Kind aus der Studienpopulation wurde mit einem Gestationsalter von 41+5 geboren.

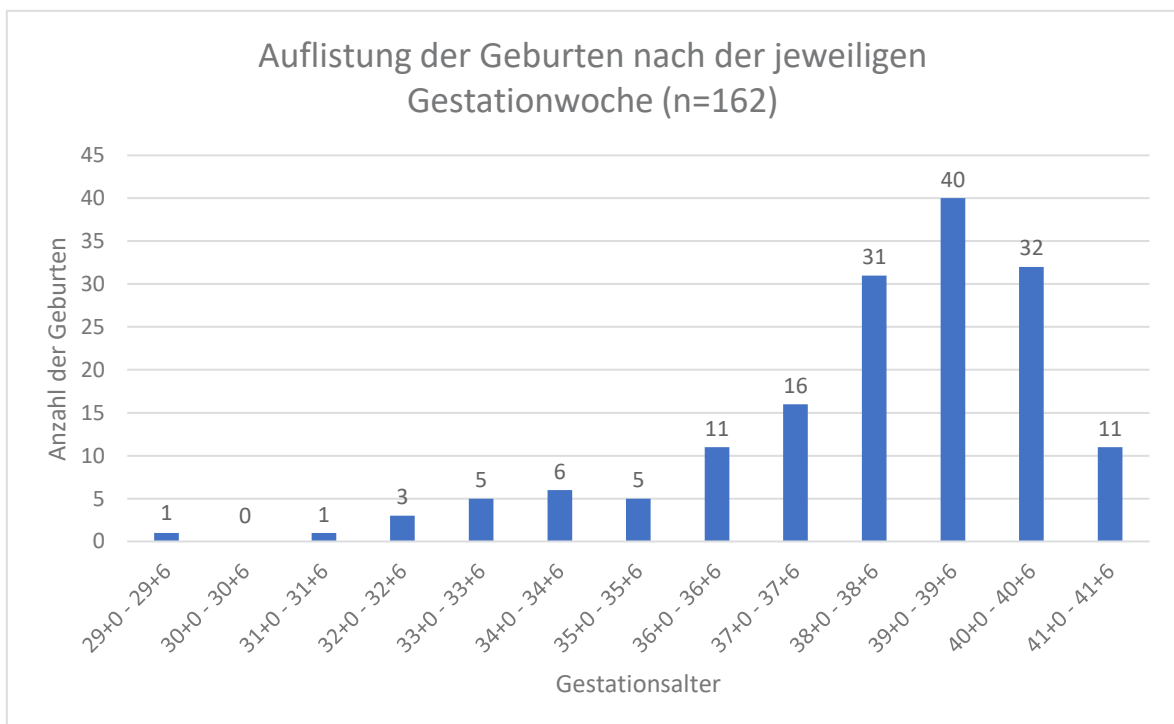


Abbildung 10: Auflistung der Geburten nach der jeweiligen Gestationswoche

Stationärer Aufenthalt

40 Neugeborene (24,7%) mussten anschließend an ihre Geburt stationär betreut werden. Unter den Patienten befanden sich 20 Frühgeborene (50%), auch die 8 Zwillinge wurden stationär behandelt. Die stationäre Aufenthaltsdauer betrug im Median 9 Tage [1-51].

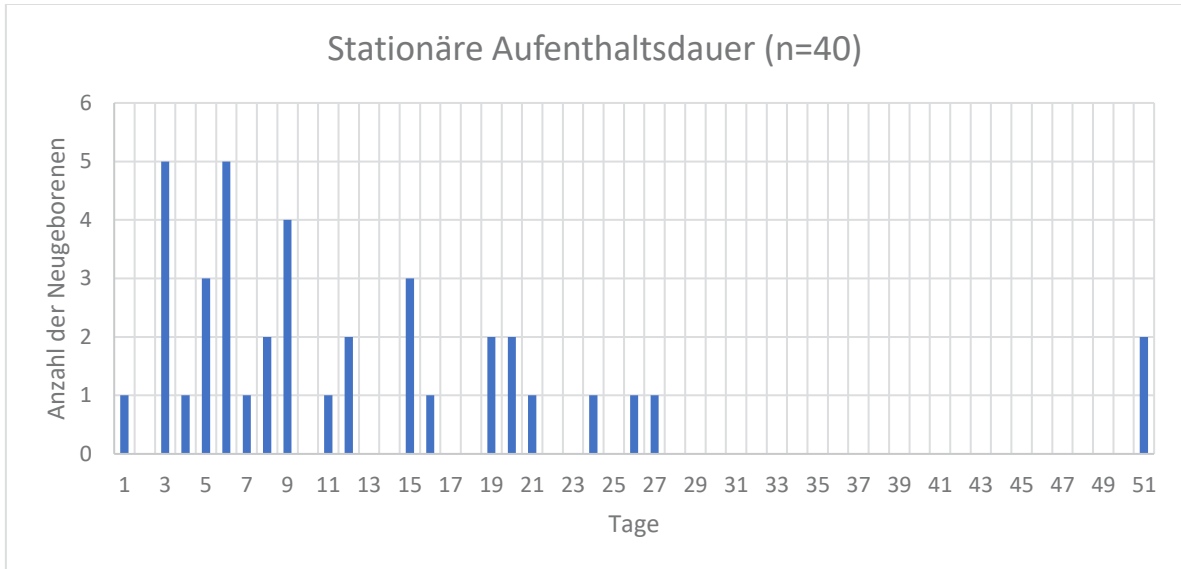


Abbildung 11: Stationäre Aufenthaltsdauer aufgelistet nach Tagen

Intrauterine Nikotinexposition

Unter den Studienteilnehmern befinden sich 35 Neugeborene (21,5%), welche in der Schwangerschaft unterschiedlichen Dosen Nikotin ausgesetzt waren. In der Gruppe der Frühgeborenen finden sich im Vergleich dazu nur 15,6% mit einer intrauterinen Nikotinexposition.

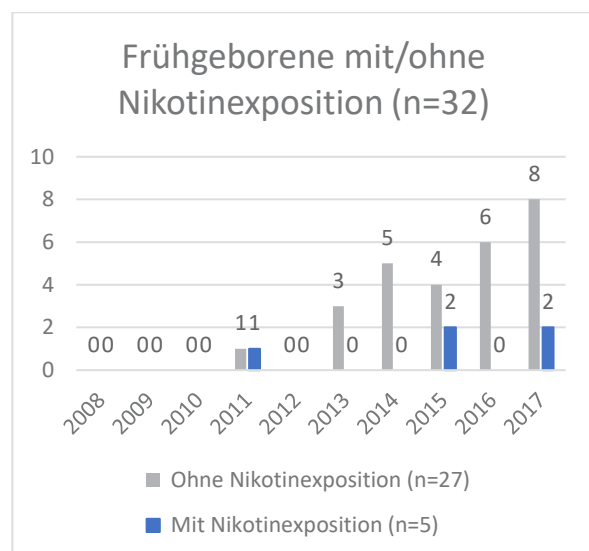
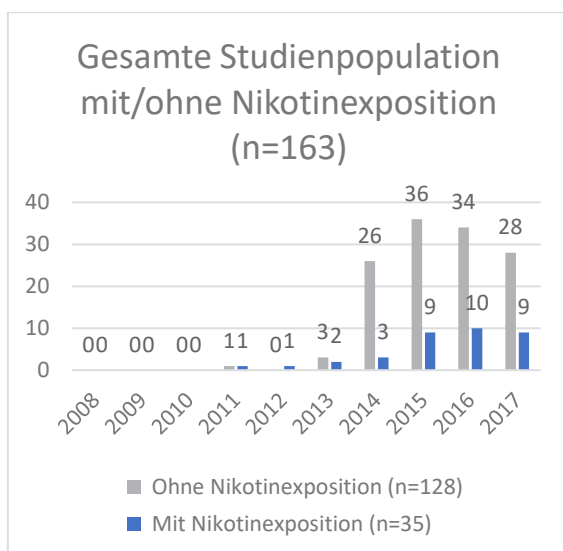


Abbildung 12: Gesamte Studienpopulation mit/ohne intrauteriner Nikotinexposition

Abbildung 13: Frühgeborene mit/ohne intrauteriner Nikotinexposition

3.3 Outcome

Im Folgenden werde ich genauer auf Auffälligkeiten und Symptome eingehen, welche vermehrt in der Studienpopulation auftraten. Im Speziellen liegt das Augenmerk auf einer intrauterinen Wachstumsentwicklung (IUGR), dem Geburtsgewicht im Vergleich zur Altersgruppe (SGA, AGA, LGA), einer verzögerten Adaptation, möglichen Entzugssymptomen, rezidivierenden Bradykardien und Apnoen, Fehlbildungen, Krampfanfällen, Entwicklungsverzögerungen und sensorischen Defiziten.

3.3.1 Intrauterine Entwicklung & Geburtsgewicht

Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR)

Sieben Feten (4,32%) wiesen eine intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) auf. Das Geburtsgewicht lag bei sechs dieser sieben Neugeborenen ebenfalls unter der 10. Perzentile, somit gelten sie als „small for gestational age“ (SGA). Drei der sieben Neugeborene waren einer intrauterinen Nikotinexposition ausgesetzt und weitere drei kamen als Frühgeborene zur Welt.

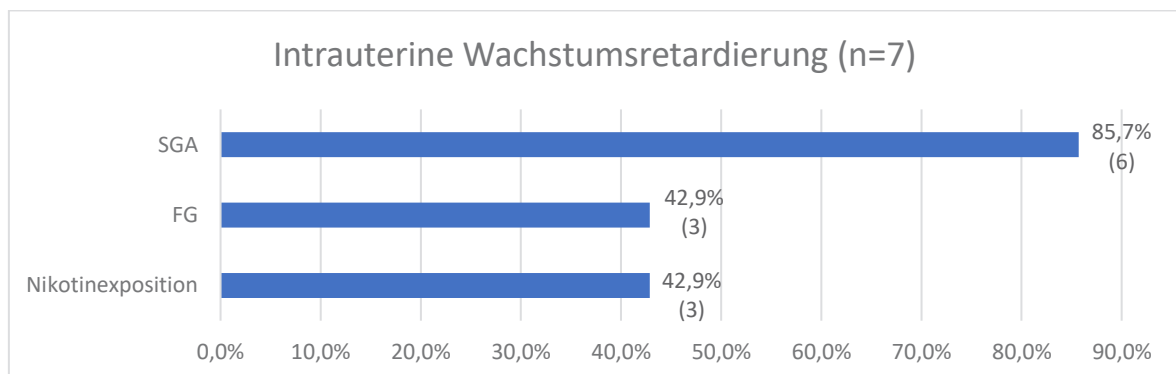


Abbildung 14: Intrauterine Wachstumsretardierung kombiniert mit diversen Merkmalen

| | Medikament 1 | Medikament 2 | IUGR | SGA | FG | Nikotinexposition |
|---|--|--------------|------|-----|----|-------------------|
| 1 | Sertralin | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 2 | Lamotrigin | | ✓ | ✓ | | |
| 3 | Alprazolam | Diazepam | ✓ | | ✓ | |
| 4 | Fluoxetin | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 5 | Citalopram | | ✓ | ✓ | | |
| 6 | Antiepileptikum (nicht näher bezeichnet) | | ✓ | ✓ | | |
| 7 | Sertralin | | ✓ | ✓ | | ✓ |

Tabelle 3: Intrauterine Wachstumsretardierung – kombiniert mit Medikamenten und diversen Merkmalen

Small for Gestational Age (SGA)

Von 2008 bis 2017 kamen 33 Neugeborene (20,4%) zur Welt, deren Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile (SGA) lag. Wie schon oben erwähnt, wurde bei sechs dieser Feten (18,2%) bereits in utero eine Wachstumsretardierung diagnostiziert. Fünf Kinder (15,2%) wurden als Frühgeborene und vier (12,1%) als Zwillinge geboren. Bei neun Feten (27,3%) lag eine intrauterine Nikotinexposition vor.

Die genaue Auflistung der Fälle mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile, die verwendeten Medikamente und kombinierte Auffälligkeiten sind im Anhang 4 vermerkt.

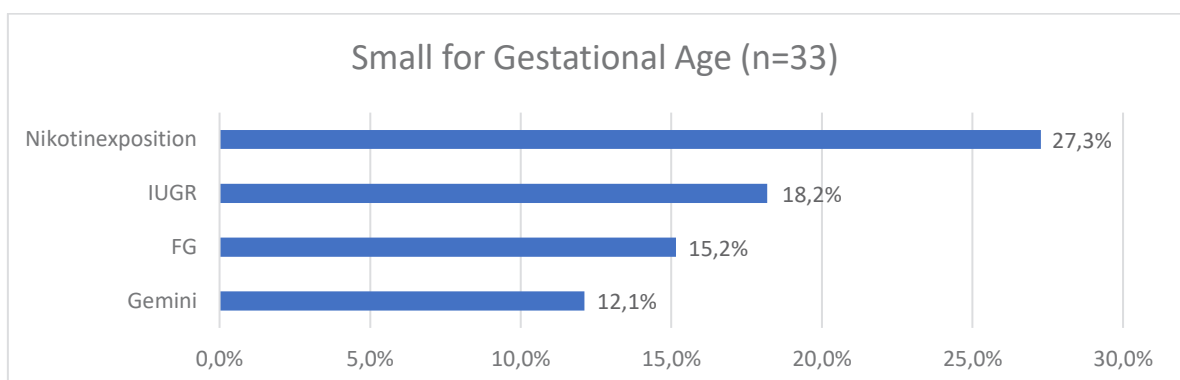


Abbildung 15: Small for Gestational Age - kombinierte Auffälligkeiten

3.3.2 Verzögerte postnatale Adaptation

Im Datensatz wurde bei 29 Neugeborenen (17,9%) eine verzögerte Adaptation diagnostiziert. Unter ihnen befanden sich 16 Frühgeborene (55,2%). 13 dieser Neugeborenen (44,8%) kamen als Reifgeborene zur Welt. In 21 Fällen (72,4%) war eine Atemunterstützung erforderlich.

Bezogen auf die gesamte Studienpopulation weisen 10,0% aller Reifgeborenen (n=130) und 50,0% aller Frühgeborenen (n=32) unter intrauteriner Psychopharmakaexposition Zeichen einer verzögerten Adaptation auf.

Da es sich bei den Frühgeborenen unter einem Gestationsalter von 35+0 um eine sehr inhomogene Gruppe handelt, erfolgt hier eine Aufteilung nach ihrem Gestationsalter (bis 34+6/ab 35+0): Zehn Kinder, welche Zeichen einer verzögerten Adaptation (34,5%) aufwiesen, wurden vor Erreichen der 36. Schwangerschaftswoche (35+0) geboren, 19 Kinder (65,5%) hatten bei ihrer Geburt bereits ein Gestationsalter größer gleich 35+0 erreicht.

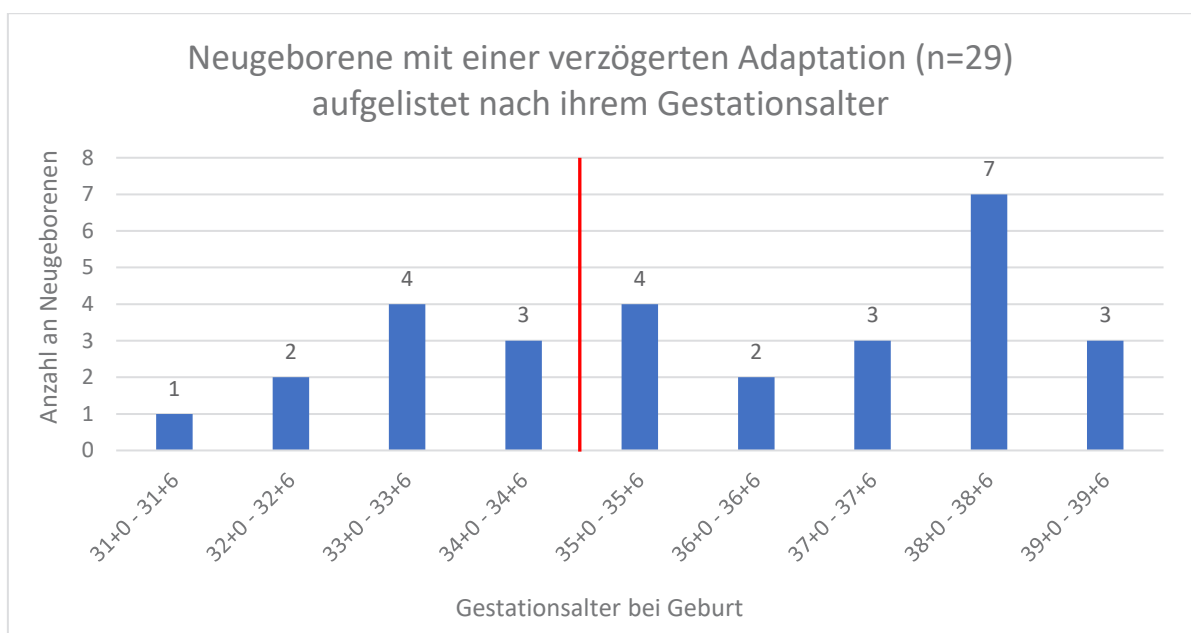


Abbildung 16: Neugeborene mit einer verzögerten Adaptation (n=29) aufgelistet nach ihrem Gestationsalter

Bei elf Neugeborenen mit einer verzögerten Adaptation wurde die Diagnose eines IRDS bzw. einer Wet Lung (37,9%) gestellt. Acht Neugeborene (27,6%) waren einer intrauterinen Nikotinexposition ausgesetzt. Bei weiteren sieben Neugeborenen (24,1%) wurden postnatal Entzugssymptome festgestellt. Unter den Kindern mit einer verzögerten

Adaptation wurden fünf mit verschiedenen Herzanomalien (17,2%) detektiert: Vier Neugeborene wiesen einen Vorhofseptumdefekt (ASD I-II) auf und ein Kind litt unter einem Septumaneurysma und einer Trikuspidalinsuffizienz. Bei vier Kindern (13,8%) wurde eine bakterielle Infektion nachgewiesen.

| | Medikament 1 | Medikament 2 | Medikament 3 | Verzögerte Adaptation | Atemunterstützung | FG | SGA | Zwilling | Nikotinexposition | IRDS/wet lung | Apnoe/Schlafapnoe | Bradykardien | Bakterieller Infekt | Herzanomalien | Entzugssymptome |
|----|--------------|--------------|--------------|-----------------------|-------------------|----|-----|----------|-------------------|---------------|-------------------|--------------|---------------------|---------------|-----------------|
| 1 | Paroxetin | Trazodon | | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ | | | | | ✓ |
| 2 | Clonazepam | | | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | | | | | | | ✓ |
| 3 | Sertralin | | | ✓ | ✓ | ✓ | | | | | | | | | |
| 4 | Sertralin | | | ✓ | ✓ | ✓ | | | | | | | ✓ | | |
| 5 | Trazodon | Paroxetin | | ✓ | ✓ | ✓ | | | | ✓ | | | | | |
| 6 | Sertralin | | | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | | ✓ | | | | | |
| 7 | Fluoxetin | | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ | | | | | |
| 8 | Sertralin | | | ✓ | ✓ | ✓ | | | ✓ | ✓ | | | | | |
| 9 | Passiflora | | | ✓ | ✓ | ✓ | | | ✓ | ✓ | ✓ | | | | |
| 10 | Sertralin | | | ✓ | ✓ | ✓ | | | | | | | | ✓ | |
| 11 | Sertralin | | | ✓ | ✓ | ✓ | | | ✓ | | | | | ✓ | |
| 12 | Venlafaxin | | | ✓ | ✓ | ✓ | | | ✓ | | | | | ✓ | |
| 13 | Sertralin | | | ✓ | ✓ | ✓ | | | | | | | | | |
| 14 | Sertralin | | | ✓ | ✓ | | ✓ | | ✓ | | | | | | ✓ |
| 15 | Sertralin | | | ✓ | ✓ | | ✓ | | | ✓ | ✓ | | | ✓ | ✓ |
| 16 | Venlafaxin | | | ✓ | ✓ | | | ✓ | | ✓ | ✓ | | | | ✓ |
| 17 | Sertralin | | | ✓ | ✓ | | | | ✓ | ✓ | | | | | |
| 18 | Paroxetin | | | ✓ | ✓ | | | ✓ | | | | | | | ✓ |
| 19 | Citalopram | | | ✓ | ✓ | | ✓ | | | | | ✓ | ✓ | | |
| 20 | Lacosamid | Topiramat | Clobazam | ✓ | ✓ | | | | | | | | | | |
| 21 | Lamotrigin | | | ✓ | ✓ | | | ✓ | | | ✓ | ✓ | | | ✓ |
| 22 | Lamotrigin | | | ✓ | | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | | |
| 23 | Venlafaxin | | | ✓ | | ✓ | | | | | | | | | |
| 24 | Sertralin | | | ✓ | | ✓ | | | ✓ | ✓ | | | | | |
| 25 | Sertralin | | | ✓ | | | ✓ | | ✓ | | | | | | |
| 26 | Olanzapin | Trazodon | | ✓ | | | | ✓ | | | | | | | |
| 27 | Lamotrigin | | | ✓ | | | ✓ | | ✓ | | | | | | |
| 28 | Lamotrigin | | | ✓ | | | ✓ | ✓ | ✓ | | | | | | |
| 29 | Fluoxetin | Diazepam | | ✓ | | | | | ✓ | | | ✓ | | | ✓ |

Tabelle 4: Verzögerte Adaptation - kombinierte Medikamente und diversen Merkmalen

Aus der Häufigkeitsverteilung spezifischer Medikamente, mit denen Neugeborene mit einer verzögerten Adaptation intrauterin in Kontakt kamen, lassen sich keine groben Abweichungen zur gesamten Studienpopulation finden, es zeigt sich lediglich eine Häufung von SSRI (51,4%).

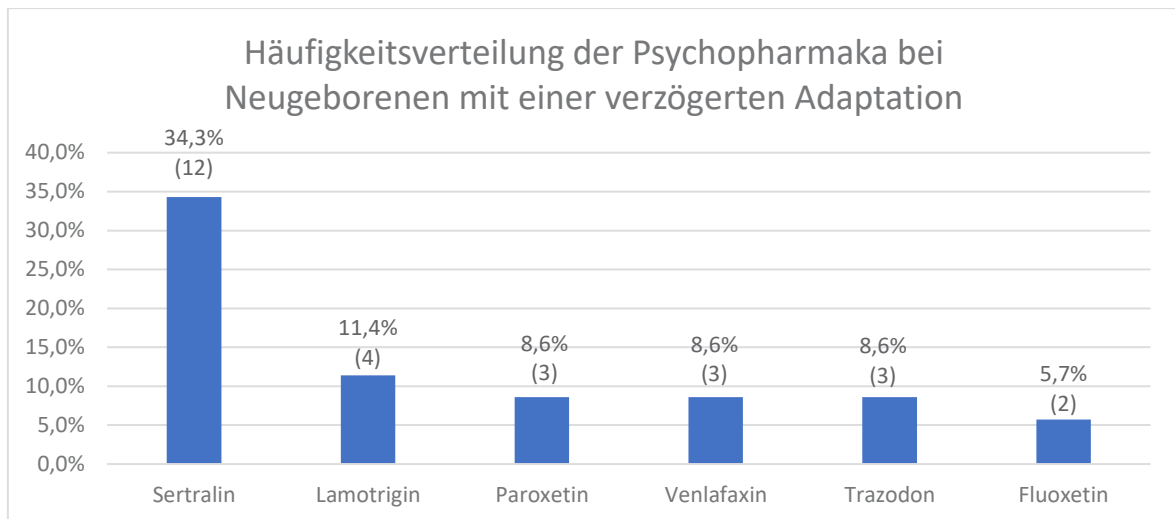


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der Psychopharmaka bei Neugeborenen mit einer verzögerten Adaptation

3.3.3 Apnoen & rezidivierende Bradykardien

Insgesamt wurden bei 18 Neugeborenen Apnoen, Schlafapnoen oder rezidivierende Bradykardien festgestellt.

Im Datensatz wurden 15 dieser Neugeborene mit rezidivierenden Apnoephasen oder Schlafapnoe verzeichnet. Sechs der 18 Neugeborene konnten mit rezidivierenden Bradykardien identifiziert werden. Dies geschah zum Großteils mittels Heim-Monitoring.

Zehn dieser Neugeborenen waren Reifgeborene. Das bedeutet, dass 7,7% aller Reifgeborenen (n=130) unter einer intrauterinen Psychopharmakotherapie Apnoephasen oder rezidivierende Bradykardien aufwiesen. Acht dieser 18 Neugeborenen kamen als Frühgeborene zur Welt. Elf wiesen zum Zeitpunkt der Geburt ebenfalls Symptome einer verzögerten Adaptation auf und bei drei Kindern wurden Herzanomalien festgestellt, darunter Atriumseptumdefekte und ein persistierender Ductus Arteriosus - teils kombiniert mit einer Aortenisthmusstenose. Bei drei dieser 18 Kinder wurde eine bakterielle Infektion nachgewiesen.

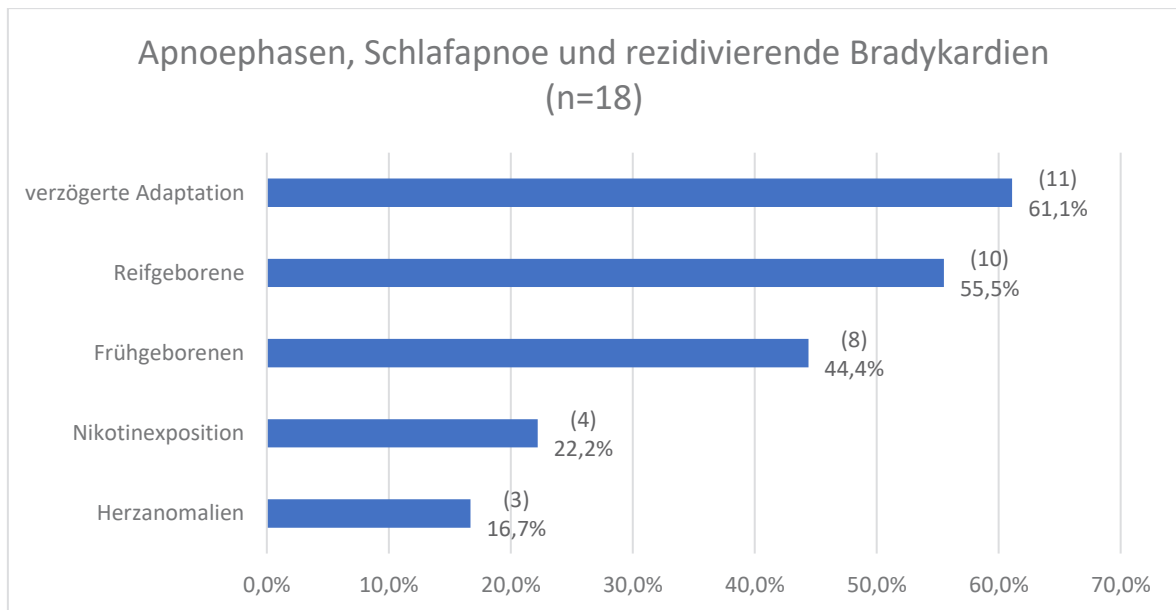


Abbildung 18: Apnoephasen, Schlafapnoe & rezidivierende Bradykardien - kombinierte Merkmale

| | Medikament 1 | Medikament 2 | Apnoe/Schlafapnoe | Bradykardien | Verzögerte Adaptation | FG | Nikotinexposition | Entzugssymptome | Bakterieller Infekt | IRDS/wet lung | Herzanomalien |
|----|---------------|--------------|-------------------|--------------|-----------------------|----|-------------------|-----------------|---------------------|---------------|---------------|
| 1 | Lamotrigin | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | | ✓ | ✓ | |
| 2 | Passiflora | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | | ✓ | | |
| 3 | Sertralin | | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | | | ✓ | |
| 4 | Paroxetin | Trazodon | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| 5 | Trazodon | Paroxetin | ✓ | | ✓ | ✓ | | | | | |
| 6 | Sertralin | | ✓ | | ✓ | ✓ | | | | | |
| 7 | Sertralin | | ✓ | | ✓ | ✓ | | | | | |
| 8 | Lamotrigin | | ✓ | | ✓ | | | | ✓ | | |
| 9 | Sertralin | | ✓ | | ✓ | | | | ✓ | | |
| 10 | Venlafaxin | | ✓ | | ✓ | | ✓ | ✓ | | | |
| 11 | Alprazolam | Diazepam | ✓ | | | ✓ | | | | | |
| 12 | Lamotrigin | | ✓ | | | ✓ | | ✓ | ✓ | | |
| 13 | Passionsblume | | ✓ | | | | | | | | |
| 14 | Sertralin | | ✓ | | | | | ✓ | | | |
| 15 | Venlafaxin | Quetiapin | ✓ | | | | | | | | ✓ |
| 16 | Lamotrigin | | | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| 17 | Quetiapin | | | ✓ | | | | | | | |
| 18 | Levetiracetam | | | ✓ | | | ✓ | | | | |

Tabelle 5: respiratorische Symptome und rezidivierende Bradykardien kombiniert mit Medikamenten und diversen Merkmalen

3.3.4 Entzugssymptomatik

Als Entzugssymptome wurden Unruhe, Zittern, Manipulationsempfindlichkeit, anhaltendes „Raunzen“ oder „Pressen“ bei fehlender Atemnotsymptomatik, erhöhtes Saug- oder Tragebedürfnis, eingeschränkte Saug-Schluckkoordination und wässrige Durchfälle interpretiert. Zum Teil war eine Therapie mit Phenobarbital und/oder Physiotherapie

notwendig. In einem Fall wurde der Finnegan-Score erhoben, welcher zur Quantifizierung eines Neugeborenenentzugs dient. Der Maximalwerte lag bei 5.

Aus unserem Datensatz ließen sich zehn Neugeborene identifizieren, welche Entzugssymptome aufwiesen, neun davon wurden stationär behandelt, die Aufenthaltsdauer betrug im Median 9 Tage [6-21].

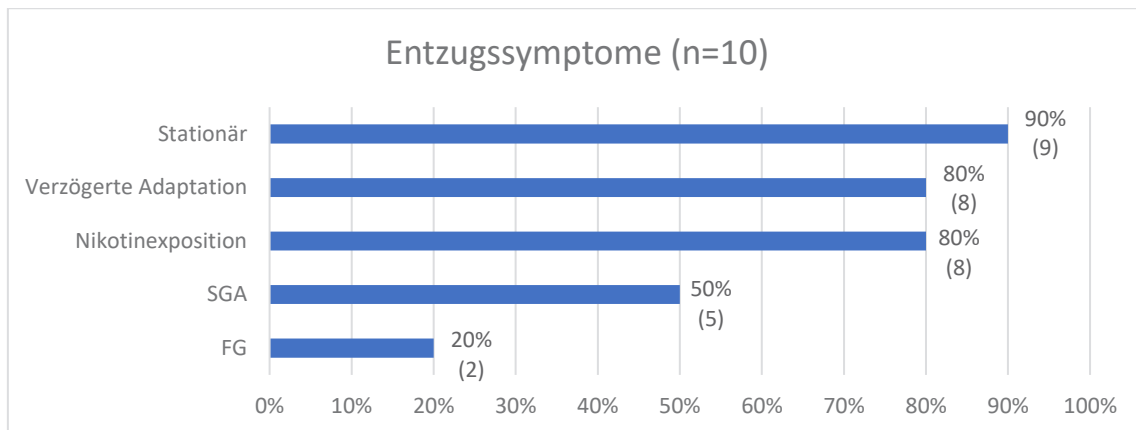


Abbildung 19: Entzugssymptome und kombinierte Merkmale

Acht der zehn Neugeborene kamen als Reifgeborene zur Welt, zwei als Frühgeborene. In acht Fällen wurde zu den Psychopharmaka als mögliche Ursache ebenfalls eine intrauterine Nikotinexposition festgestellt. Acht Neugeborene mit Entzugssymptomen wiesen Zeichen einer verzögerten Adaptation auf.

SSRI sind mit 58,3% der hier verordneten Medikamente die am häufigsten vorkommende Medikamentenuntergruppe.

| | Medikament 1 | Medikament 2 | Entzugssymptome | Nikotinexposition | Verzögerte Adaptation | FG | SGA | Stationäre Aufnahme |
|----|--------------|--------------|-----------------|-------------------|-----------------------|----|-----|---------------------|
| 1 | Paroxetin | Trazodon | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ |
| 2 | Venlafaxin | | ✓ | ✓ | ✓ | | | ✓ |
| 3 | Sertralin | | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | |
| 4 | Paroxetin | | ✓ | ✓ | ✓ | | | ✓ |
| 5 | Lamotrigin | | ✓ | ✓ | ✓ | | | ✓ |
| 6 | Sertralin | | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ |
| 7 | Baldrian | | ✓ | ✓ | | | ✓ | ✓ |
| 8 | Sertralin | | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ |
| 9 | Sertralin | | ✓ | | ✓ | | ✓ | ✓ |
| 10 | Fluoxetin | Diazepam | ✓ | | ✓ | | | ✓ |

Tabelle 6: Entzugssymptome - kombiniert mit Medikamenten und diversen Merkmalen

3.3.5 Fehlbildungen

Im Folgenden werden sämtliche verzeichnete Fehlbildungen angeführt. Sie werden anhand des vorwiegend betroffenen Organs sortiert.

3.3.5.1 Kardiale Fehlbildungen

Zwischen 2008 und 2017 wurden am LKH Graz 11 Neugeborene (6,8%) entbunden, welche eine oder mehrere kardiale Fehlbildungen aufwiesen. Insgesamt lassen sich 13 kardiale Diagnosen verzeichnen.

Als häufigste kardiale Diagnose wird der Vorhofseptumdefekt (ASD I & II) mit fünf Fällen beschrieben. Darauf folgt mit drei Fällen der Persistierende Ductus Arteriosus Botalii (PDA). Es lässt sich je ein Fall eines Ventrikelseptumdefektes (VSD), einer Aortenisthmusstenose, eines Septumaneurysmas mit Trikuspidalinsuffizienz, einer Aortenwurzeldilatation bei bekanntem Marfan-Syndrom und einem hypoplastischen Aortenbogen bei Trisomie 21 finden.

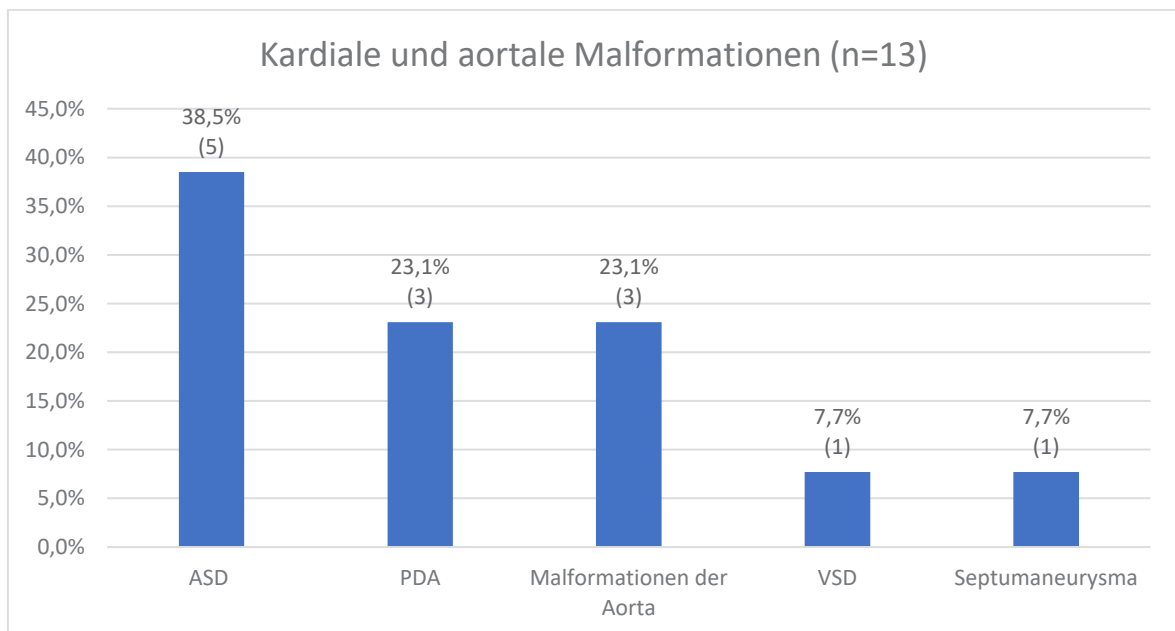


Abbildung 20: Häufigkeit kardialer und aortaler Malformationen

| | | Medikament 1 | Medikament 2 | | | sonstiges | Nikotinexposition | |
|----|---------------|--------------|--------------|-----|-----|---|-------------------|----|
| | | | PDA | ASD | VSD | | SGA | FG |
| 1 | Lamotrigin | | ✓ | ✓ | | | | ✓ |
| 2 | Venlafaxin | Quetiapin | ✓ | | | Aortenisthmusstenose | | |
| 3 | Valproinsäure | | ✓ | | | | | |
| 4 | Sertralin | | | ✓ | | | ✓ | |
| 5 | Perampanel | Lacosamid | | ✓ | | | ✓ | |
| 6 | Sertralin | | | ✓ | | | | ✓ |
| 7 | Venlafaxin | | | ✓ | | | | ✓ |
| 8 | Levetiracetam | | | | ✓ | | | |
| 9 | Sertralin | | | | | Aortenwurzeldilatation (beim Marfan) | ✓ | |
| 10 | Alprazolam | Diazepam | | | | Hypoplastischer Aortenbogen | ✓ | ✓ |
| 11 | Citalopram | | | | | Septumaneurysma, TRINS | ✓ | |

Tabelle 7: Kardiale Fehlbildungen - kombiniert mit diversen Merkmalen & Medikamenten

Aus Tabelle 7 lässt sich die Häufigkeit bestimmter Psychopharmaka und damit einhergehender Herzfehler ablesen. Je vier Neugeborene hatten bei der Geburt ein Gewicht, welches unter der 10. Perzentile lag oder kamen als Frühgeborenes zur Welt. Nur ein Kind war intrauterin Nikotin ausgesetzt.

3.3.5.2 Nephrologische und urogenitale Fehlbildungen

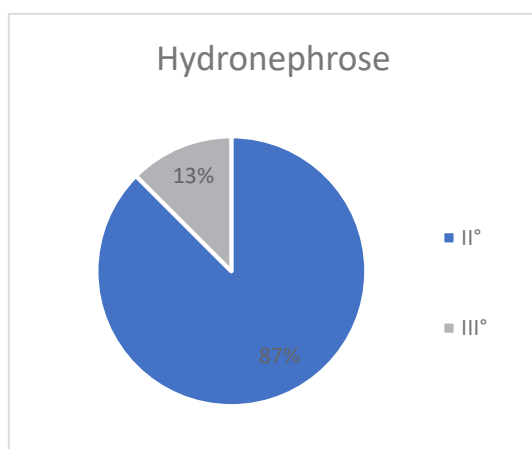


Abbildung 21: Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Ausprägungen einer Hydronephrose

In der gesamten Studienpopulation wurden 16 Neugeborene (9,8%) mit einer nephrologischen oder urogenitalen Malformation identifiziert. Hydronephrosen sind mit 64% aller nephrologischen oder urogenitalen Fehlbildungen die mit Abstand dominierende Malformation. In absoluten Zahlen wurden 16 einzelne Nieren mit der Diagnose Hydronephrose - verteilt auf elf Neugeborene - gezählt. Bei sechs der 11 Neugeborenen mit einer Hydronephrose war lediglich eine Niere

betroffen. Bei den restlichen fünf waren beide Nieren verändert. 14 der 16 Einzelnieren waren von einer Hydronephrose Grad 2 nach dem Gradingssystem der SFU (Society of Fetal Urology) betroffen. Zwei Mal wurde die Diagnose einer Hydronephrose SFU Grad III gestellt. Jene ersten Grades wurden bei fehlendem pathologischen Wert hier nicht angeführt.

Bei drei Neugeborenen wurde eine Hydrozele testis diagnostiziert, zwei wiesen eine Phimose und einer eine Funikulozele auf. Des Weiteren fanden sich eine Beckeniere, eine Hufeisenniere sowie ein Megaureter mit einer Nierendysplasie.

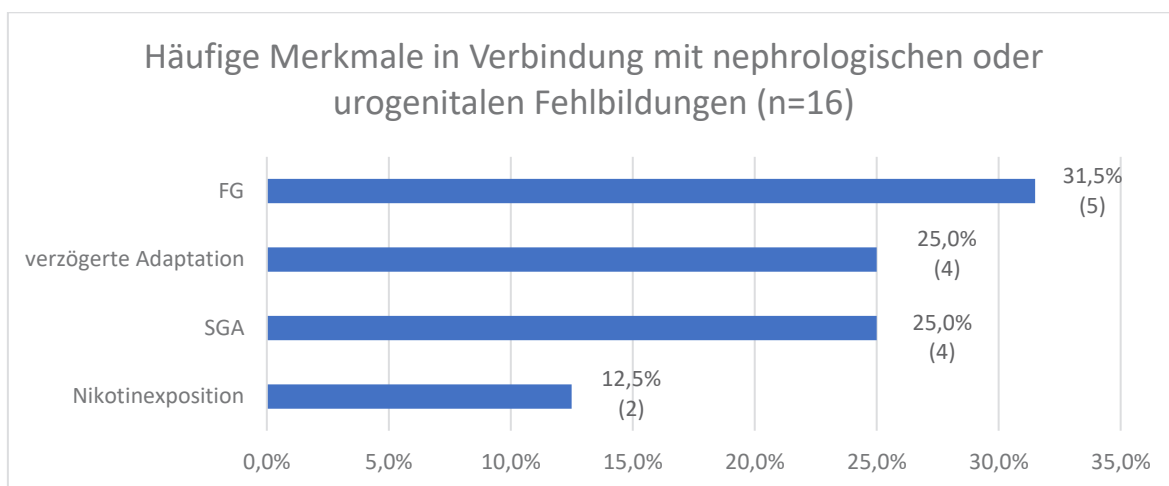


Abbildung 22: Merkmale in Verbindung mit nephrologischen oder urogenitalen Fehlbildungen

Ein Viertel aller Neugeborenen mit einer nephrologischen Malformation (n=16) wiesen ebenfalls Zeichen einer verzögerten Adaptation auf. Fünf Neugeborene kamen als Frühgeborene und 11 als Reifgeborene zur Welt.

Bei vier dieser 16 Neugeborenen lag das Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile und weitere vier Kinder waren einer intrauterinen Nikotinexposition ausgesetzt.

| | Medikament 1 | Medikament 2 | Hydronephrose | | | Hydrozele testis | sonstiges | Nikotinexposition FG | SGA | Verzög. Ad. | |
|----|--------------|--------------|---------------|-------------|---|---|-----------|-------------------------|-----|-------------|---|
| | | | SFU II° | SFU III° | | | | | | | |
| 1 | Fluoxetin | | ✓ | | ✓ | | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 2 | Pimozid | | ✓ | | | | | | | | |
| 3 | Lamotrigin | | ✓ | | | | | ✓ | | | |
| 4 | Escitalopram | | ✓ | | | | | | | | |
| 5 | Sertralin | | ✓ | | | | | | | | |
| 6 | Lamotrigin | | ✓✓ | | ✓ | | | | ✓ | | |
| 7 | Venlafaxin | Quetiapin | ✓✓ | | | | | | | | |
| 8 | Venlafaxin | | ✓✓ | | | | | ✓ | | ✓ | |
| 9 | Lamotrigin | | ✓✓ | | | | | | | | |
| 10 | Escitalopram | | ✓ | ✓ | | | ✓ | | | | |
| 11 | Lamotrigin | | | ✓ | | | | | ✓ | ✓ | |
| 12 | Antikonv. | | | | | Beckenni- ere | | | ✓ | | |
| 13 | Sertralin | | | | | Hufeisenni- ere | | ✓ | | | |
| 14 | Sertralin | | | | ✓ | | | ✓ | | ✓ | |
| 15 | Antidep. | | | | | Funikulozele, offener Proc. vaginalis, Phimose | | | | | |
| 16 | Pimozid | | | | | Megaurether, Nierendysplasie, Phimose | | | | | |

Tabelle 8: Nephrologische und urogenitale Malformationen - kombiniert mit diversen Merkmalen und Psychopharmaka (✓ eine betroffene Niere; ✓✓ beide Nieren betroffen)

3.3.5.3 Kraniale Malformationen

In den zehn Untersuchungsjahren wurden fünf Fälle (3,1%) von Schädeldeformitäten gefunden. Zwei davon zählten als Mikrozephalus, einer als Makrozephalus, einer als Trigonozephalus mit einer vorzeitigen Synostose der Koronarnaht und ein Kind wies einen Plagiocephalus auf. Drei der fünf Neugeborenen wurden mit der Diagnose „SGA“ geboren. Bei drei Kindern mit einer kranialen Deformität wurde ebenfalls eine kardiale Malformation festgestellt und ein Kind leidet unter Epilepsie. Als weitere Auffälligkeiten können Trisomie 21, Hypakusis und der Verdacht auf WPW-Syndrom genannt werden.

| | Medikament 1 | Medikament 2 | Kraniale Malformationen | SGA | Nikotinexposition | Kardiale Malformation | Epilepsie | sonstiges | Kopfumfang (Perzentilen) |
|---|---------------|--------------|--|-----|-------------------|--------------------------|-----------|------------------------------------|-----------------------------|
| | | | | | | | | | |
| 2 | Levetiracetam | Quetiapin | Mikrozephalie und dysmorphen Stigmata (11. LM) | ✓ | | | | Hypakusis, V.a. WPW- Syndrom | < 3. Perzentile (11. LM) |
| 3 | Aripiprazol | Duloxetin | grenzwertiger Makrozephalus, geringgradige Ventrikulomegalie (4. LM) | ✓ | | | | | 70. Perzentile (4.LM) |
| 4 | Sertralin | | Plagiocephalus | ✓ | | ASD II | | | 25.-50. Perzentile (2. LM) |
| 5 | Perampanel | Lacosamid | Trigonozephalus bei prämaturer Synostose der Koronarnaht | | ✓ | ASD II | ✓ | | 10. Perzentile (4.LM) |

Tabelle 9: Kraniale Malformationen in Kombination mit Medikamenten und diversen Merkmalen

3.3.5.4 Sonstige Fehlbildungen

Ventrikulomegalie

Bei einem Neugeborenen wurde in der Schädelsonographie eine Ventrikulomegalie mit einem erweiterten Interhemisphärenspalt diagnostiziert. Weiters wies das Kind einen Makrozephalus auf. In der Schwangerschaft war das Mädchen Aripiprazol und Duloxetin exponiert und wurde als SGA geboren. In seiner Entwicklung wies es bisher keine Verzögerungen auf.

Fußdeformitäten

In der Studienpopulation sind zwei (1,2%) Neugeborene mit einzelnen oder kombinierten Fußdeformitäten enthalten. Es ließen sich zwei Diagnosen von Klumpfüßen und eine von einem Sichelfuß finden. Bei keinem Fall wurde eine Nikotinexposition oder andere Auffälligkeiten nachgewiesen.

| | Medikament 1 | Medikament 2 | Fußdeformität |
|---|--------------|--------------|--------------------|
| 1 | Citalopram | Quetiapin | Klump- & Sichelfuß |
| 2 | Bupropion | | Klumpfuß bds |

Tabelle 10: Fußdeformitäten in Kombination mit Medikamenten

LGK-Spalte

Im Datensatz ließen sich zwei Fälle (1,2%) einer Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte finden. Im ersten Fall wurde die Mutter aufgrund von Epilepsie mit Levetiracetam therapiert. Das Kind kam mittels elektiver Sectio in der 39. Schwangerschaftswoche zur Welt. Neben der bereits vor Geburt bekannten Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte zeigte sich auch ein VSD und supraventrikuläre Extrasystolen.

Das zweite Kind mit bereits im Vorfeld bekannter Gaumenspalte sowie weiteren multiplen Fehlbildungen wurde mit einem Gestationsalter von 33+0 einem Fetozid unterzogen. Das verabreichte Psychopharmakon war in diesem Fall Diazepam.

Trisomie 21

Ein weibliches Neugeborenes (0,6%) litt unter Trisomie 21. Sie kam als Frühgeborenes (36+1) mit einem Geburtsgewicht an der 13. Perzentile und einem Kopfumfang unter der 3. Perzentile zur Welt. Bereits intrauterin wurde die Diagnose IUGR gestellt. Das Mädchen wies rezidivierende Sättigungsabfälle, einen reduzierten Muskeltonus und einen grenzwertig hypoplastischen Aortenbogen auf. Die Mutter litt an einem Benzodiazepinabusus mit Alprazolam und Diazepam.

Analatresie

Ein Neugeborenes der Studienpopulation wies bei der Geburt eine Analatresie mit einer perianalen Fistel auf. Zusätzlich wurde eine beidseitige Hydronephrose SFU II° bzw. III° Grades nachgewiesen. Das verabreichte Medikament war Escitalopram. Während der Schwangerschaft rauchte die werdende Mutter zirka neun Zigaretten pro Tag.

Leberzyste

In einem Fall wurde bei einem Neugeborenen eine Leberzyste dokumentiert. Weiters konnte ab dem dritten Lebensmonat eine Gedeihstörung mit zögerlicher Gewichtszunahme verzeichnet werden. Die Mutter wurde auf Grund einer Epilepsie mit Valproinsäure therapiert.

3.3.6 Krampfanfälle und neurologische Auffälligkeiten

In der Studienpopulation traten im Laufe der zehn Jahre bei acht (4,9%) Kindern Krampfanfälle oder ähnliche neurologische Auffälligkeiten auf. Bei fünf dieser Kinder geht aus der Familienanamnese hervor, dass nahe Angehörige ebenfalls von Epilepsie betroffen sind. Im Detail wurde bei drei der acht Kindern die Diagnose „Epilepsie“ gestellt, bei weiteren drei Kindern wurden ihre Krampfanfälle als Fieberkrämpfe interpretiert.

Zwei Neugeborene galten mit ihrem Geburtsgewicht als „Small for Gestational Age“, sieben aus acht kamen als Reifgeborene und eines kam als Frühgeborenes zur Welt. Zwei Kinder waren Nikotin ausgesetzt.

Zu den weiteren Auffälligkeiten und Grunderkrankungen zählen kardiale Malformationen, Klump- und Sichelfüße, Schädeldeformitäten, Entwicklungsverzögerungen sowie Tuberöse Sklerose.

Es ist keine Häufung einzelner Psychopharmaka zu verzeichnen, es lässt sich lediglich sagen, dass im Verhältnis vermehrt Medikamente aus der Gruppe der Antikonvulsiva (45,5%) verordnet wurden, was sich aufgrund der mütterlichen Epilepsien erklären lässt.

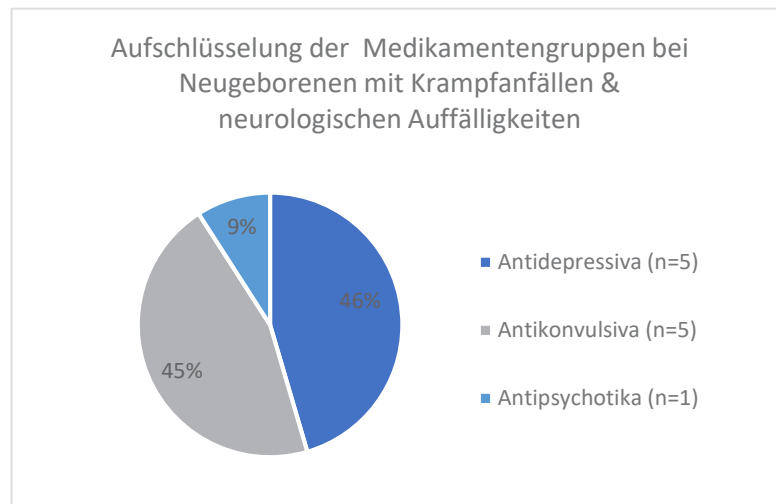


Abbildung 23: Aufschlüsselung der Medikamentengruppen bei Kindern mit Krampfanfällen & neurologischen Auffälligkeiten

| | Medikament 1 | Medikament 2 | Krampfanfälle & neurologische Auffälligkeiten | familiäres Anfallsleiden | Nikotinexposition | SGA | FG | sonstige Auffälligkeiten |
|---|---------------|--------------|--|--------------------------|-------------------|-----|----|---|
| 1 | Paroxetin | Trazodon | Krampfanfall und wiederholt pathologische EEGs (5. LJ) | ✓ | ✓ | | ✓ | |
| 2 | Valproinsäure | Topiramate | BNS-Epilepsie | ✓ | | ✓ | | Tuberöse Sklerose |
| 3 | Perampanel | Lacosamid | Epileptische Anfälle mit auffälligem EEG (2. LM) | ✓ | ✓ | | | Trigonocephalus, Plagiocephalus, ASD II |
| 4 | Lamotrigin | | rezidivierende Fieberkrämpfe (27. LM) | ✓ | | ✓ | | |
| 5 | Bupropion | | rezidivierende Fieberkrämpfe (15. LM) | | | | | Klumpfuß bds |
| 6 | Sertralin | | komplizierte Fieberkrämpfe bei Begleitenzephalitis bei GI-Infekt (6. LM) | | | | | |
| 7 | Lamotrigin | | Kopfüberstreckung unklarer Genese (2. LJ) | ✓ | | | | V.a. Entwicklungsrückstand |
| 8 | Citalopram | Quetiapin | Tonisch-klonischen Anfall nach Midazolamgabe als präoperative Medikation (2. LM) | | | | | Klumpfuß, Sichelfuß |

Tabelle 11: Krampfanfälle und neurologische Auffälligkeiten - kombiniert mit Psychopharmaka und diversen Merkmalen

3.3.7 Entwicklungsverzögerung & sensorische Defizite

Im Laufe dieser zehn Jahre wurden zwölf Fälle (7,41%) mit einer Entwicklungsverzögerung oder einer Störung des visuellen oder auditiven Sinnes identifiziert. Genauer aufgeschlüsselt wiesen sieben Kinder eine Entwicklungsverzögerung unterschiedlicher Art und Ausprägung auf. Der Entwicklungsrückstand betraf vor allem den sprachlichen, feinmotorischen und sozialen Bereich. Fünf Kinder litten unter Einschränkungen des Hör- oder Sehvermögens, wie Taubheit, Hypakusis, Strabismus, Hypermetropie oder einer Störung des binokulären Sehens. Bei zwei Kindern wurde eine Gedeihstörung in Bezug auf das Körpergewicht verzeichnet.

Drei davon kamen als Frühgeborene und weitere drei mit der Diagnose „SGA“ zur Welt. Zwei Neugeborene waren einer intrauterinen Nikotinexposition ausgesetzt.

Wie schon zuvor bei den Krampfanfällen, lässt sich auch hier ein gehäuftes Vorkommen von Antikonvulsiva (54%) im Vergleich zur gesamten Studienpopulation (26,9%) verzeichnen.

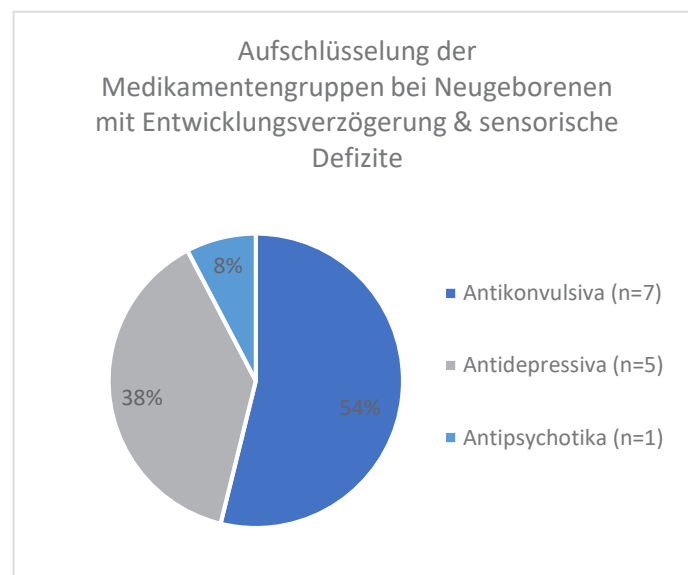


Abbildung 24: Aufschlüsselung der Medikamentengruppen bei Neugeborenen mit Entwicklungsverzögerung & sensorischen Defizite

| | Medikament 1 | Medikament 2 | Entwicklung & Sinne | FG | SGA | Nikotinexposition | Fehlbildungen |
|----|---------------|--------------|---|----|-----|-------------------|--|
| 1 | Escitalopram | | Globale Entwicklungsverzögerung (grob- & feinmotorisch, sozial und sprachlich), deutliche Muskelhypotonie (17. LM) | | | | |
| 2 | Levetiracetam | | deutlicher und schwerer Entwicklungsrückstand mit Wahrnehmungs- & Verhaltensauffälligkeiten - V.a. Autismusspektrumstörung (2.LJ) | ✓ | | | |
| 3 | Valproinsäure | | Entwicklungsrückstand (va. sprachlich und feinmotorisch) (2. LJ) | | | | |
| 4 | Valproinsäure | | Gedeihstörung (langsame Gewichtszunahme - 3. LM) | | | | Leberzyste |
| 5 | Lamotrigin | | V.a. Entwicklungsrückstand (2. LJ) | | | | |
| 6 | Lamotrigin | | Sprachlicher Entwicklungsrückstand (3. LJ), fehlende Gewichtszunahme in den letzten 6 Monaten | | | | Hydronephrose II° |
| 7 | Fluoxetin | | Sprachliche Entwicklungsverzögerung & Hypermetropie bds. (2 1/2 LJ) | ✓ | ✓ | ✓ | Hydronephrose II°, Hydrozele testis, Hernia umbilicalis, |
| 8 | Sertralin | | Strabismus (rechtes Auge) | | | | |
| 9 | Escitalopram | | Störung des binokulären Sehens (5. LM) | | ✓ | | Ohranhängsel |
| 10 | Levetiracetam | Quetiapin | Innenohrhypakusis (4.LM) | | ✓ | | Mikrozephalie bei dysmorphen Stigmata, V.a. WPW-Syndrom |
| 11 | Levetiracetam | | Taubheit (mit CI versorgt), Entwicklungsverzögerung (v.a. sprachlich) (2 2/1 LJ) | | | ✓ | |
| 12 | Sertralin | | Schreibproblematik (ab 3. LW) | ✓ | | | |

Tabelle 12: Entwicklungsverzögerungen & sensorische Defizite - kombinierte Medikamente und Merkmale

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Anstieg an Psychopharmakaverordnungen

Aus den Daten geht hervor, dass von 2008 bis 2017 die Anzahl an Neugeborenen, die bereits intrauterin mit Psychopharmaka in Berührung kamen, stark angestiegen ist. Als mögliche Ursachen können hier eine steigende Prävalenz psychischer Erkrankungen, ein vermehrtes Inanspruchnehmen von Hilfeleistungen aufgrund der „Enttabuisierung“ psychischer Erkrankungen oder ein häufigeres Verordnen von Psychopharmaka diskutiert werden.

Eine Studie der Donau-Uni Krems hat die Verabreichung von Psychopharmaka in Österreich in den Jahren 2006 bis 2013 genauer analysiert. Es wurde eine 25%ige Steigerung in der Auslieferung von Psychopharmaka an Krankenhäuser und Apotheken verzeichnet – im Speziellen wird diese Zunahme durch Antidepressiva und Antipsychotika verursacht. (9) Dieser Trend spiegelt sich auch in unseren Daten wider.

Ein Argument, welches einen Anstieg an Psychopharmaka in diesem großem Ausmaß ein wenig relativiert, ist die Tatsache, dass von 2008 bis 2010 generell wenig Schwangerschaften mit einer Medikamenteneinnahme – egal welcher Medikamentengruppe – identifiziert werden konnten. Eine mangelhafte Medikamentenanamnese oder eine fehlende Dokumentation in den früheren Jahren dieser Analyse können somit auch eine ursächliche Rolle gespielt haben.

Spitzenreiter in der jeweiligen Medikamentenuntergruppe: Entsprechen die Verordnungen den Leitlinien?

Unter den verordneten Psychopharmaka lässt sich in der jeweiligen Medikamentengruppe eine Häufung einzelner Substanzen feststellen. Sertralin, ein SSRI, ist mit 50% aller Antidepressivaverordnungen das am meisten verabreichte Medikament. In absoluten Zahlen wurde es 55 Mal verordnet. Das spiegelt die derzeit geltenden Empfehlungen zur Medikation in der Schwangerschaft und Stillzeit wider. SSRI sind die am besten untersuchte Untergruppe von Antidepressiva in der Schwangerschaft, wovon Sertralin und Citalopram die sichersten Daten aufweisen. Sie gelten somit als Mittel der Wahl bei Depressionen und Angststörungen in der Schwangerschaft. (1) Aus der aktuellen S3-

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) geht hervor, dass weder Sertralin noch Citalopram mit einem erhöhten Risiko für strukturelle Fehlbildungen assoziiert zu sein scheinen. (4)

Citalopram liegt in unserer Datenanalyse mit 2,7% der Antidepressivaverordnungen lediglich auf Platz 8 und wurde in absoluten Zahlen nur drei Mal verschrieben. Was der Grund dafür sein mag, kann nicht klar evaluiert werden. Eine Empfehlung für die beiden oben genannten Substanzen lässt sich bereits im Jahr 2006 finden. (69)

Bei den Antipsychotika ist Quetiapin, ein Antipsychotikum der 2. Generation, in unseren Daten mit 68,4% jener Verordnungen, das in der Schwangerschaft am häufigsten verwendete. Auch hier findet man eine Übereinstimmung mit den derzeit geltenden Empfehlungen. So gilt Quetiapin, Risperidon und in Akutsituationen Olanzapin als Mittel der Wahl bei einer Neueinstellung mit einem Antipsychotikum. Grund dafür ist die sichere Datenlage. (1)

Ist eine Patientin medikamentös gut eingestellt, so sollte auch in der Schwangerschaft von einer Umstellung oder dem Absetzen der bewährten Medikation abgesehen werden. Eine potentielle Krise wäre für Mutter und Kind von Nachteil. (1)

Die Empfehlungen hinsichtlich einer antikonvulsiven Therapie in der Schwangerschaft nennen Lamotrigin als das am besten verträglichste Mittel. (1) Diese Empfehlung stimmt mit unseren Daten überein. Lamotrigin wurde in dieser Substanzklasse mit 54,7% am häufigsten verschrieben. Zeichen einer verzögerten postnatalen Adaptation sind möglich, eine Teratogenität ließ sich in verschiedenen Studien nicht bestätigen. (1) (70) (71)

Die genaue Überwachung des mütterlichen Serumspiegels und gegebenenfalls eine Dosisanpassung ist aufgrund der 2- bis 3-fach gesteigerten Clearance ab dem 2. Trimenon zu empfehlen, um eine Untertherapie in der Schwangerschaft bzw. eine Toxizität nach der Geburt zu verhindern. (72) (1)

Valproinsäure wird in der Literatur als das Antikonvulsivum mit der größten teratogenen Potenz beschrieben. Neuralrohrdefekte, Herz- und Extremitätenfehlbildungen, faziale Dysmorphien, mentale Entwicklungsdefizite, IQ-Minderung und eventuell auch

Autismusspektrumstörungen kommen häufiger als bei Nicht-Exponierten vor. (19) (73) (1) (56)

In unserer Datenanalyse ist Valproinsäure mit 11.3% – und in absoluten Zahlen sechs Mal – das am dritthäufigsten verordnete Antikonvulsivum. Der Gedanke, dass die teratogenen Auswirkungen von Valproinsäure vor zehn Jahren noch nicht bekannt oder ausreichend belegt waren, kann verneint werden. Die ersten Berichte, welche ein teratogenes Potential von Valproinsäure vermuten lassen, wurden in den frühen 1980er publiziert. (74) (75) Ein signifikantes Risiko für Neuralrohrdefekte wurde schließlich 1992 belegt, das für urogenitale und muskuloskelettale Fehlbildungen 2004 und in den Jahren darauf jene für Lippenkiefergaumenspalten (2005) und kongenitale Herzfehler (2006). (22)

Sechs Frauen wurden während der Schwangerschaft mit Valproinsäure therapiert. Die Auffälligkeiten reichen von einem PDA bis hin zu einer Leberzyste, einem niedrigen Geburtsgewicht und einem sprachlichen und feinmotorischen Entwicklungsrückstand. Diverse Studien weisen auf eine erhöhte Inzidenz von Gesichtsdysmorphien, kongenitalen Fehlbildungen, Wachstumsdefiziten und neurokognitiven Entwicklungsverzögerungen hin. (76) (77) Kacirova beschreibt auch, dass das Geburtsgewicht und die Länge umgekehrt proportional zu den mütterlichen Valproinkonzentrationen und jenen in der Nabelschnur sind. (78) Aus all diesen Gründen sollte Valproinsäure bei Frauen im gebärfähigen Alter nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen. Kommt es trotz allem zu einer Schwangerschaft, bedarf es einer genauen Überwachung in der Schwangerschaft mittels Sonographie und mütterlichen Serumspiegelkontrollen. (1)

Für Benzodiazepine gilt nicht nur in der Schwangerschaft die Empfehlung, sie als Dauertherapie zu vermeiden. Wenn möglich sollten sie durch Antidepressiva oder Antipsychotika ersetzt werden. Als kurzfristige Behandlungsmöglichkeit können sie in der Schwangerschaft und Stillzeit zur Anwendung kommen. (1)

Aus einer Studie des Massachusetts General Hospital geht hervor, dass Neugeborene nach einer intrauterinen Benzodiazepinexposition ein erhöhtes Risiko für einen verminderten Kopfumfang und eine stationäre Aufnahme an einer Neonatologie im Vergleich zu nicht-exponierten Neugeborenen aufweisen. Andere neonatale Symptome wie Atemschwierigkeiten, muskuläre Hypotonie oder postnatale Adaptationsstörungen konnten

in dieser Studie nicht beobachtet werden. (79) Eine weitere japanische Studie weist auf eine Assoziation mit Frühgeburtlichkeit hin. (80)

All diese Auffälligkeiten konnten auch in unseren Daten gefunden werden. Fünf der sieben Lebendgeborenen mit einer Benzodiazepinexposition (ein Kind wurde in der 34. SSW aufgrund multipler Fehlbildungen einem Fetozid unterzogen) wurden postnatal an einer Neonatologie stationär aufgenommen. Vier kamen als Frühgeborene zur Welt und ein Kind wies einen verminderten Kopfumfang auf. Im Gegensatz zur oben angeführten Studie fanden sich in unserer Datenanalyse vier Kinder mit neonatalen Atemschwierigkeiten, wie Stöhnen, Raunzen, Nasenflügeln, Einziehungen und rezidivierenden Sättigungsabfällen. Ein Kind wies einen verminderten Muskeltonus auf.

Psychostimulantien, wie Methylphenidat, kommen bei der Behandlung von ADHS zum Einsatz. Die Datenlage bezüglich der Anwendung in der Schwangerschaft ist gering. (1) Die Ergebnisse einer Kohortenstudie aus dem Jahr 2018 lassen eine minimale Risikoerhöhung für kardiale Malformationen vermuten. (81) Aufgrund der zentralen Wirksamkeit können postnatale Adaptationsprobleme auftreten. (1) Unsere Daten enthalten ein Kind mit einer intrauterinen Exposition von Methylphenidat. Bis auf die Frühgeburtlichkeit waren sämtliche untersuchte Parameter unauffällig.

Frühgeburtlichkeit

2017 wurden laut dem Geburtenregister der Steiermark 8,9% der Kinder als Frühgeborene entbunden. (82) Im Jahr 2008 lag die Rate etwas höher bei 9,5%. (83)

Im Vergleich dazu kamen in den Jahren 2008 bis 2017 19,8% der Neugeborenen nach einer intrauterinen Psychopharmakaexposition als Frühgeborene zur Welt.

Diese Werte mögen auf den ersten Blick deutlich erhöht erscheinen. Doch in Anbetracht dessen, dass sich diese Zahlen auf die gesamte Steiermark beziehen und Risikogeburten oder drohende Frühgeburten überwiegend in Krankenhäuser mit einer angeschlossenen Neonatologie verlegt werden, relativiert sich diese Zahl. Die Steiermark verfügt über zwei solcher Zentren. Aus einer Grafik aus dem Geburtenregister der Steiermark 2010 geht hervor, dass die Frühgeburtenrate am LKH Graz bei knapp unter 20% liegt. (84)

Dennoch weisen diverse Studien auf ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit hin. (85) (86) (87) (88) (89) Die meisten Nachweise dazu lassen sich zur intrauterinen Exposition

mit Antidepressiva oder Benzodiazepine finden. Mit einem erhöhtem Risiko ist vor allem der Kontakt im zweiten oder dritten Trimenon verbunden. (30)

Nikotinexposition

Aktuelle Studien bekräftigen eine Assoziation zwischen einer intrauterinen Nikotinexposition und dem erhöhten Risiko für SGA und Frühgeburtlichkeit. (90) Aus allen Neugeborenen, welche Nikotin ausgesetzt waren, lag bei 25,7% das Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile. Interessant zu erwähnen ist, dass die intrauterin exponierten Neugeborenen aus unserer Datenanalyse, verglichen zur gesamten Studienpopulation geringfügig niedrigere Raten für Frühgeburtlichkeit aufwiesen (17,6% vs. 19,2%). Insgesamt sind 21% der Neugeborenen aus unserem Datensatz mit Nikotin in Kontakt gekommen. Diese Zahl stimmt im Groben mit den Zahlen in Österreich überein. Schätzungen zufolge rauchen ca. 20-30% der Mütter in der Schwangerschaft, wobei ungefähr die Hälfte davon noch während der Schwangerschaft mit dem Rauchen aufhört. (91)

Geburtsgewicht

Bei 33 (20,4%) unserer Neugeborenen lag das Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile. Sie galten somit als SGA. Sieben Kinder (4,3%) lagen unter der 3. Perzentile. Als Vergleich können Zahlen aus dem Geburtenregister der Steiermark herangezogen werden. Im Jahr 2017 fielen 2,3% der Neugeborenen der gesamten Steiermark in die Kategorie „< 3. Perzentile“. (82) Diverse Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen einer Antidepressivaexposition und dem erhöhten Risiko für ein vermindertes Geburtsgewicht. (87) (92) (93) Ross et al. betont aber im Gegensatz, dass der Unterschied zwischen exponierten versus nicht exponierten Kindern in Bezug auf das Geburtsgewicht (ca. 75 Gramm weniger) und dem Gestationsalter (ca. 3 Tage kürzer) bescheiden und von fraglicher klinischer Relevanz ist. (93)

Postnatale Adaptationsstörung

29 unserer Neugeborenen (17,9%) wiesen nach der Geburt Zeichen einer verzögerten Adaptation auf. Knapp die Hälfte dieser Kinder (44,1%) galten als Reifgeborene. Oberlander et al. spricht von grob 30% der exponierten Neugeborenen, die von einer verzögerten neonatalen Adaptation betroffen sind. (32) Zu den am häufigsten verzeichneten Symptomen zählten respiratorische Insuffizienz, Apnoephasen, Zyanose,

Bradykardie und ein reduzierter Tonus. In 72,4% der Fälle war eine Atemunterstützung erforderlich.

Bezogen auf die gesamte Studienpopulation weisen 10,0% aller Reifgeborenen (n=130) und 50,0% aller Frühgeborenen (n=32) nach einer intrauterinen Psychopharmakaexposition Zeichen einer verzögerten Adaptation auf. Die meisten Psychopharmaka haben das Potential zentralnervöse, gastrointestinale sowie respiratorische Adaptationsstörungen zu verursachen. Deshalb gilt für sämtliche Schwangerschaften, bei welchen bis zur Geburt eine Psychopharmakaexposition besteht, die Empfehlung zu einer Geburt in einem Zentrum mit angeschlossener Neonatologie. (4)

Paroxetin, Fluoxetin und Venlafaxin weisen ein besonders hohes Risiko für derartige Anpassungsstörungen auf. (14) Die Schwere der Symptome ist wohl von mehreren Faktoren, wie beispielsweise der Dosis, des Abschnitts der Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Exposition oder der Dauer abhängig. (32) Auch pharmakokinetische Aspekte wie Eliminationszeit oder das Vorhandensein von aktiven Metaboliten spielen eine Rolle. (94)

Neonatales Abstinenz Syndrom (NAS)

Bei zehn Neugeborenen (6,2%) wurden Entzugssymptome, wie Unruhe, Zittern, schrilles Schreien, erhöhte Manipulationsempfindlichkeit, erhöhtes Saug- oder Tragebedürfnis, eine eingeschränkte Saug-Schluckkoordination oder wässrige Durchfälle, festgestellt. Neun dieser Kinder bedurften einer stationären Behandlung bzw. Überwachung. In einem Fall war eine 10-tägige Therapie mit Phenobarbital nötig.

Levinson-Castiel et al. beobachtete in 30% der gegenüber SSRI-exponierten Neugeborenen Zeichen eines NAS. Bei knapp der Hälfte dieser Kinder wurden Finnegan Werte >8 gemessen. (38) Der höchste gemessene Finnegan Score lag bei unseren Neugeborenen bei 5.

Yang et al. fand im Gegensatz dazu in seiner Studie keine signifikante Häufung an neonatalen Entzugssymptomen. Die erhöhte Rate an Finnegan Score relevanten Symptomen beobachtete er zumeist bei Frühgeborenen. (95) Das kann durch unsere Daten nicht bestätigt werden, denn 80% der betroffenen Neugeborenen galten als reifgeboren.

Auffällig war jedoch, dass das Geburtsgewicht bei 50% dieser Kinder unter der 10. Perzentile lag.

Ob in den genannten Fällen die Entzugssymptome ausschließlich auf den Kontakt mit Psychopharmaka zurückzuführen waren, lässt sich nicht klar sagen. Denn 80% dieser Kinder waren intrauterin ebenfalls Nikotin ausgesetzt, was laut Studien ein weiterer Grund für die Manifestation eines NAS sein kann. (96)

In der Regel sind diese Symptome selbstlimitierend und dauern zirka ein bis zwei Wochen an. (34) Da es aufgrund der verschiedenen Eliminationszeiten der Psychopharmaka einige Tage dauern kann, bis deren Plasmaspiegel sinken, sollen Neugeborene nach einer intrauterinen Exposition für mindestens 96 Stunden genauestens monitorisiert werden, um den Beginn eines NAS zu erkennen. (40)

Fehlbildungen

Bei insgesamt 34 Neugeborenen (20,9%) wurden eine oder mehrere Malformationen nachgewiesen. Herzfehler, wie ASD, PDA oder VSD traten bei 6,8% der Neugeborenen auf. Diverse Studien beschreiben eine Assoziation zwischen einer Antidepressivaexposition und dem Auftreten von kardialen Malformationen. Vor allem Paroxetin und Fluoxetin scheinen – bei einer Exposition im ersten Trimenon – dieses Risiko zu erhöhen. (15) (16) (17) (18) In unserer Analyse ist keines der beiden Medikamente mit kardialen Malformationen assoziiert.

Bei 9,9% waren urogenitale Fehlbildungen zu finden, wovon der Großteil Hydronephrosen unterschiedlichen Grades aufwies. Seltener Diagnosen waren ein Megaureter, Nierendysplasie, Hufeisen- oder Beckennieren oder eine Hydrozele testis. Källén et al beschreibt ein erhöhtes Risiko von Zystennieren bei SSRI-Einnahme. (12) Bezüglich eines erhöhten Risikos für Hydronephrosen in Verbindung mit Psychopharmaka lassen sich in der Literatur keine Hinweise finden. Hydronephrosen betreffen im Allgemeinen ca. 1 bis 2% der Neugeborenen. (97) In unserer Datenanalyse wurde bei 6,8% der Neugeborenen eine Hydronephrose diagnostiziert.

In der Studienpopulation waren auch Neugeborene mit kranialen Malformationen, wie Mikro-, Makro oder Trigonocephalus, enthalten. Eine umfassende Studie von Alwans et al

beschreibt ein minimal gehäuftes Auftreten von Craniosynostosen bei einer SSRI-Exposition, im Speziellen gilt das für Fluoxetin. (13) In unserem Fall war das Neugeborene, welches eine prämaturne Synostose zeigte, intrauterin jedoch mit zwei Antikonvulsiva in Kontakt (Lacosamid, Perampanel). Källén und Robert-Gnansia sprechen von einer starken Assoziation zwischen einer mütterlichen Antikonvulsivatherapie und dem Auftreten von Craniosynostosen. (98) Leider werden in dieser Arbeit keine einzelnen Wirkstoffe angeführt. Für Valproinsäure finden sich diverse Studien, die ein gehäuftes Auftreten von Craniosynostosen beschreiben. (99) (100)

Neurokognitive und behaviorale Entwicklung

Sieben Kinder (4,3%) aus unserer Studie wiesen eine Entwicklungsverzögerung auf. Diese war vor allem sprachlicher, motorischer und sozialer Art. Bei weiteren fünf Kindern (3,1%) wurden visuelle oder auditive Sinnesdefizite diagnostiziert. Auffallend war, dass 53,9% der verordneten Medikamente aus der Gruppe der Antikonvulsiva stammen. Im Vergleich dazu finden sich Antikonvulsiva in der gesamten Studienpopulation lediglich in einem Ausmaß von 26,9%.

Thomas et al. sieht eine Assoziation zwischen einer pränatalen, antikonvulsiven Therapie und einer signifikant eingeschränkten intellektuellen und sprachlichen Leistung im Alter von sechs Jahren. (101)

Die prospektive NEAD-Studie liefert wichtige Erkenntnisse zur kognitiven, emotionalen und behavioralen Entwicklung bei pränataler Antikonvulsivaexposition. Sie fanden zum Beispiel weniger Rechtshänder und verminderte verbale Fähigkeiten, was ihre Hypothese einer erhöhten zerebralen Lateralisation durch manche Antikonvulsiva unterstützt. Des Weiteren zeigt die Studie, dass Kinder nach einer Valproinsäureexposition verminderte IQ-Werte und ein erhöhtes Risiko an ADHS zu leiden, aufweisen. (102) (103) Kinder, die intrauterin einer Polytherapie ausgesetzt waren, schneiden in IQ-Tests schlechter ab, als Kinder von Müttern, welche nur ein Antikonvulsivum nahmen. (104)

Banach et al. findet in seiner Arbeit keine Hinweise dafür, dass eine unbehandelte mütterliche Epilepsie mit einem niedrigen kindlichen IQ in Verbindung steht, räumt aber ein, dass in der Gruppe der unbehandelten Mütter die Ausprägung der Epilepsie womöglich milder war, als in der medikamentös behandelten Gruppe von Müttern. (105)

Veroniki beschreibt ein erhöhtes Risiko für eine Autismusspektrumsstörung bei Kontakt mit Oxcarbazepin, Valproinsäure und Lamotrigin. (56)

SSRI stehen ebenfalls in Verdacht eine verminderte psychomotorische und verhaltensbezogene Entwicklung zu begünstigen (57) und das Risiko für autistische Verhaltenszüge zu erhöhen. (55) Andrade schreibt, dass eine Assoziation zwischen einer intrauterinen SSRI-Exposition und dem Auftreten einer Autismusspektrumstörung zwar bestehe, aber ein kausaler Zusammenhang unwahrscheinlich ist. Viel mehr sind genetische, verhaltens- und umweltbezogene Confounder für diese Verbindung von Bedeutung. (106)

Krampfanfälle

In der Studienpopulation traten im Laufe der zehn Jahre bei acht (4,9%) Kindern Krampfanfälle oder ähnliche neurologische Auffälligkeiten auf. Bei drei Kindern wurde im Laufe dieser zehn Jahre die Diagnose „Epilepsie“ gestellt, drei weitere litten unter teils rezidivierenden und komplizierten Fieberkrämpfen. Für fünf dieser Kinder ist die Familienanamnese für Epilepsie positiv.

Wie auch bezüglich der neurokognitiven Entwicklung ist hier ein gehäuftes Vorkommen von Antikonvulsiva (45,5%) auffällig. Zum Teil kann man dieses Faktum wahrscheinlich durch die mütterliche Epilepsieerkrankung erklären. Bis auf einige wenige Ausnahmen handelt es sich bei der Epilepsie um keine Erbkrankheit im engeren Sinne. Es kann jedoch die Disposition für eine erhöhte Anfallsbereitschaft vererbt werden. In Kombination mit weiteren begünstigenden Faktoren kann eine Epilepsie zu Tage treten. So wie das Risiko an Epilepsie zu erkranken erblich begünstigt sein kann, unterliegt auch das Risiko an Fieberkrämpfen zu leiden einer gewissen erblichen Komponente. (107)

Aus heutiger Sicht ist es eher unwahrscheinlich, dass ein intrauteriner Kontakt mit Antikonvulsiva, das Risiko an Krampfanfällen zu leiden, erhöht. Diesbezüglich lassen sich in der Literatur keinerlei Anhaltspunkte finden.

4.2 Empfehlungen zum Management einer Psychopharmakotherapie in der Schwangerschaft und Stillzeit

Ob und welche Psychopharmakotherapie in einer Schwangerschaft und Stillzeit begonnen oder weitergeführt wird, sollte in jedem Fall individuell nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung und im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung getroffen werden. (1) Größen wie, aktueller Stand der Wissenschaft, Präparate, die bereits früher bei der Patientin zu einer Symptomremission führten und auch der Wunsch der Patientin fließen in den Entscheidungsprozess mit ein. (14)

Wenn möglich, sollte eine Monotherapie in der geringsten effektiven Dosierung angestrebt werden. (4) Eine Umstellung oder gar ein abruptes Absetzen einer bestehenden, bewährten Medikation aufgrund einer eingetretenen Schwangerschaft ist in den meisten Fällen nicht indiziert. Einen Sonderfall stellt die Therapie mit Valproinsäure oder eine Polypharmakotherapie dar. In diesen Fällen ist eine Umstellung bzw. eine Reduktion des Präparates sinnvoll. (1)

Die Patientin sollte engmaschige, gynäkologische sowie psychiatrische Kontrolltermine wahrnehmen. (1) Des Weiteren sind regelmäßige Wirkstoffspiegelkontrollen empfohlen. In der Schwangerschaft sind aufgrund einer veränderten Pharmakokinetik fluktuierende Wirkstoffspiegel möglich (4), nicht zuletzt wegen des zunehmenden Körpervolumens, einer Verschiebung im Wasserhaushalt und einer erhöhten Clearance. Bei den meisten Psychopharmaka sinken mit Fortschreiten der Schwangerschaft die Serumspiegel. Eine Reduktion oder ein Absetzen in den Wochen vor der Geburt, um die noch unreife Leber und Niere bei der Abnabelung zu schützen, ist somit nicht unbedingt nötig. (1)

Da sämtliche Psychopharmaka zentralnervöse, gastrointestinale und respiratorische Adaptationsprobleme verursachen können, empfiehlt sich in jedem Fall eine Entbindung in einer Klinik mit einer angeschlossenen neonatologischen Intensivstation. (1)

Die Zeit nach der Geburt birgt für psychisch vorbelastete Frauen ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv. Aus diesem Grund sollte die Medikation angepasst werden und auf eine Stressminimierung und auf mögliche „Warnsignale“ geachtet werden. Unterstützung durch mobile Dienste und Hebammen kann verlängert angeboten werden. (1)

Beim Stillen wird unabhängig vom gewählten Psychopharmakon eine genaue Überwachung des Kindes empfohlen, um mögliche Nebenwirkung rasch zu erkennen. (108) Des Weiteren kann die kindliche Medikamentenexposition verringert werden, indem das Stillen zum Zeitpunkt der höchsten Psychopharmakokonzentration in der Muttermilch vermieden wird. (109)

Neben der Psychopharmakotherapie, kann auch eine Psychotherapie ergänzend oder an Stelle der medikamentösen Therapie zum Einsatz kommen. (4)

4.3 Limitationen

Eine Limitation dieser Arbeit ist sicherlich die niedrige Fallzahl an exponierten Kindern, sowie die vermutlich mangelhafte Dokumentation bezüglich Medikation in der Schwangerschaft in den Jahren 2008 bis einschließlich 2013. Wie schon erwähnt, steigt ab 2014 die Zahl an exponierten Schwangerschaften übermäßig stark an, sodass ein Ansteigen nur aufgrund vermehrten Verschreibungen fragwürdig erscheint.

Weiters ist in manchen Fällen eine konkrete Aussage aufgrund einer Polytherapie oder eines zusätzlichen mütterlichen Nikotinkonsums erschwert und es ist nicht klar, welche neonatalen Auffälligkeiten worauf zurückzuführen sind.

Als eine weitere Limitation kann das geringe Follow-up bezüglich der neurokognitiven Entwicklung von Kindern, welche ab 2014 oder später geboren sind, genannt werden. Als die Daten im Jahr 2019 erhoben wurden, hatte ein Großteil der Kinder das schulfähige Alter noch nicht erreicht. Vor dem Hintergrund der niedrigen Fallzahlen in den frühen Jahren und der im Verhältnis hohen Fallzahlen in den späteren Jahren dieser Auswertung, wäre eine wiederholte Analyse dieser Kinder in einigen Jahren von besonderem Interesse.

Da es aufgrund des hohen Zeitaufwandes den Umfang einer Diplomarbeit überschritten hätte, wurde auf die Auswertung einer Kontrollgruppe verzichtet und eine rein deskriptive Statistik angewandt. Für Vergleichszahlen wurde auf statistische Auswertungen, wie das Geburtenregister der Steiermark, zurückgegriffen.

Die Gruppe der Schwangeren untersteht in der Forschung einem besonderen Schutz. Aus ethischen Gründen sind randomisiert-kontrollierte Studien mit Medikamenten schwer durchführbar. Retrospektive Studien und Fallberichte bieten eine Möglichkeit, die potentiell schädigenden Auswirkungen von Medikamenten besser einschätzen zu können. Dadurch erschwert sich die Differenzierung zwischen einem möglicherweise schädlichen Einfluss eines Medikamentes oder der psychischen Erkrankung selbst. (4)

4.4 Conclusio

In unserer Analyse sind bei 17,9% der Neugeborenen Zeichen einer verzögerten postnatalen Adaptation zu verzeichnen. Vor dem Hintergrund, dass ca. die Hälfte dieser

Kinder als Reifgeborene zur Welt kamen und 72,4% eine Atemunterstützung benötigten, ist eine Geburt in einem Schwerpunktkrankenhaus mit angebundener Neonatologie stärkstens zu empfehlen.

6,2% der exponierten Kinder wiesen Entzugssymptome auf, wovon alle bis auf ein Kind stationär behandelt bzw. überwacht wurden. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass in 80% dieser Fälle, eine zeitgleiche Nikotinexposition stattgefunden hat und die Symptome nicht eindeutig einer Noxe zuordenbar waren.

19,4% der Kinder kamen als Frühgeborene und 20,4% als SGA (< 10. Perzentile) zur Welt.

Die 20,9% von Malformationen betroffenen Neugeborenen weisen auf ein gewisses teratogenes Potential der Psychopharmaka hin, wobei sich kein spezifisches Muster an Fehlbildungen für spezifische Psychopharmaka identifizieren lässt.

5 Literaturverzeichnis

1. Rohde A, Dorsch V, Schaefer C. Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit - Behandlungsprinzipien - Leitlinien - Peripartales Management. 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2015. 168 S.
2. Thomann K-D. Die Conteragan-Kathastrophe: Die trügerische Sicherheit der „harten“ Daten. 12. Oktober 2007;(Heft 41□).
3. Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology*. 1. September 1988;38(3):203–15.
4. Dgppn B, Kbv A (Hrsg) für die LUD. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015;238.
5. Abschlussbericht_Wissenschaft_Wancata.pdf [Internet]. [zitiert 27. Dezember 2019]. Verfügbar unter: https://www.meduniwien.ac.at/hp/fileadmin/sozpsychiatrie/pdf/Abschlussbericht_Wissenschaft_Wancata.pdf
6. Embryotox [Internet]. www.embryotox.de. 2020. Verfügbar unter: <https://www.embryotox.de/erkrankungen/details/epilepsie/>
7. Nowotny M, Kern D, Breyer E, Bengough T, Griebler R (Hg.). Depressionsbericht Österreich. Eine interdisziplinäre und multiperspektivische Bestandsaufnahme. Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz. Wien, 2019.
8. State_Epilepsie.pdf [Internet]. [zitiert 6. Jänner 2020]. Verfügbar unter: https://www.aerztezeitung.at/fileadmin/PDF/2019_Verlinkungen/State_Epilepsie.pdf
9. Boeckle M, Chetouani Y, Schrimpf M, Liegl G, Leitner A, Pieh C. Analyse der Ausgaben für Psychopharmaka in Österreich von 2006 bis 2013/ Austrian expenditures on psychopharmaceutical drugs between 2006 and 2013. *Z Für Psychosom Med Psychother*. Dezember 2015;61(4):359–69.
10. Sadler TW. Taschenlehrbuch Embryologie. 12. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; 536 S.
11. Wogelius P, Nørgaard M, Gislum M, Pedersen L, Munk E, Mortensen PB, u. a. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations. *Epidemiol Camb Mass*. November 2006;17(6):701–4.
12. Källén BAJ, Otterblad Olausson P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. April 2007;79(4):301–8.
13. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM, National Birth Defects Prevention Study. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 28. Juni 2007;356(26):2684–92.
14. Byatt N, Deligiannidis KM, Freeman MP. Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies. *Acta Psychiatr Scand*. Februar 2013;127(2):94–114.
15. Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, Boskovic R, O'Brien L, Malm H, u. a. Paroxetine and congenital malformations: meta-Analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther*. Mai 2007;29(5):918–26.
16. Bérard A, Iessa N, Chaabane S, Muanda FT, Boukhris T, Zhao J-P. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. April 2016;81(4):589–604.
17. Gao S-Y, Wu Q-J, Zhang T-N, Shen Z-Q, Liu C-X, Xu X, u. a. Fluoxetine and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. Oktober 2017;83(10):2134–47.
18. Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Wajnborg R, Avgil M, Di Gianantonio

- E, u. a. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. *Br J Clin Pharmacol*. November 2008;66(5):695–705.
19. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, u. a. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 10. Juni 2010;362(23):2185–93.
 20. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol Elmsford N*. Juli 2009;28(1):1–10.
 21. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, u. a. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018;17(6):530–8.
 22. Tanoshima M, Kobayashi T, Tanoshima R, Beyene J, Koren G, Ito S. Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: A systematic review and cumulative meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther*. Oktober 2015;98(4):417–41.
 23. Nikfar S, Rahimi R, Hendoiee N, Abdollahi M. Increasing the risk of spontaneous abortion and major malformations in newborns following use of serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: A systematic review and updated meta-analysis. *Daru J Fac Pharm Tehran Univ Med Sci*. 1. November 2012;20(1):75.
 24. Lorenzo L, Einarson A. Antidepressant use in pregnancy: an evaluation of adverse outcomes excluding malformation. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2014;51(2):94–104.
 25. Sørensen MJ, Kjaersgaard MIS, Pedersen HS, Vestergaard M, Christensen J, Olsen J, u. a. Risk of Fetal Death after Treatment with Antipsychotic Medications during Pregnancy. *PloS One*. 2015;10(7):e0132280.
 26. Nakhai-Pour HR, Broy P, Bérard A. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 13. Juli 2010;182(10):1031–7.
 27. Pearlstein T. Depression during Pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Juli 2015;29(5):754–64.
 28. Tak CR, Job KM, Schoen-Gentry K, Campbell SC, Carroll P, Costantine M, u. a. The impact of exposure to antidepressant medications during pregnancy on neonatal outcomes: a review of retrospective database cohort studies. *Eur J Clin Pharmacol*. September 2017;73(9):1055–69.
 29. Wen SW, Yang Q, Garner P, Fraser W, Olatunbosun O, Nimrod C, u. a. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. April 2006;194(4):961–6.
 30. Huybrechts KF, Sanghani RS, Avorn J, Urato AC. Preterm birth and antidepressant medication use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(3):e92778.
 31. Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbrück F, Wacker E, Allignol A, Weber-Schoendorfer C, u. a. Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. *J Clin Psychopharmacol*. August 2013;33(4):453–62.
 32. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry*. August 2006;63(8):898–906.
 33. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med*. 3. Oktober 1996;335(14):1010–5.
 34. Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, Bregar A, Uhl K, Levin B, u. a. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications. *JAMA*. 18. Mai 2005;293(19):2372–83.
 35. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Antidepressants, Antipsychotics, and Mood

- Stabilizers in Pregnancy: What Do We Know and How Should We Treat Pregnant Women with Depression. *Birth Defects Res.* 17. Juli 2017;109(12):933–56.
36. Nörby U, Forsberg L, Wide K, Sjörs G, Winbladh B, Källén K. Neonatal Morbidity After Maternal Use of Antidepressant Drugs During Pregnancy. *Pediatrics.* 2016;138(5).
 37. Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P. Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry.* Juli 2003;60(7):720–6.
 38. Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* Februar 2006;160(2):173–6.
 39. Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A, Bate A, Edwards R. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet Lond Engl.* 5. Februar 2005;365(9458):482–7.
 40. Pocivalnik M, Danda M, Urlesberger B, Raith W. Severe Brief Resolved Unexplained Event in a Newborn Infant in Association with Maternal Sertraline Treatment during Pregnancy. *Medicine.* Dezember 2018;5(4):113.
 41. Pogliani L, Schneider L, Dilillo D, Penagini F, Zuccotti GV. Paroxetine and neonatal withdrawal syndrome. *BMJ Case Rep.* 29. April 2010;2010.
 42. Brzenski A, Greenberg M. Neonatal Abstinence Syndrome Due To In-Utero Exposure To SSRI: A Case Report. :5.
 43. Murray KL, Miller KM, Pearson DL. Neonatal withdrawal syndrome following in utero exposure to paroxetine, clonazepam and olanzapine. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* August 2007;27(8):517–8.
 44. Kieler H, Artama M, Engeland A, Ericsson O, Furu K, Gissler M, u. a. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ.* 12. Jänner 2012;344:d8012.
 45. Reis M, Källén B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med.* Oktober 2010;40(10):1723–33.
 46. Byatt N, Freeman MP. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in late pregnancy increases the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn, but the absolute risk is low. *Evid Based Nurs.* Jänner 2015;18(1):15–6.
 47. Berle JØ, Spigset O. Antidepressant Use During Breastfeeding. *Curr Womens Health Rev.* Februar 2011;7(1):28–34.
 48. Lester BM, Cucca J, Andreozzi L, Flanagan P, Oh W. Possible association between fluoxetine hydrochloride and colic in an infant. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* November 1993;32(6):1253–5.
 49. Schmidt K, Olesen OV, Jensen PN. Citalopram and breast-feeding: serum concentration and side effects in the infant. *Biol Psychiatry.* 15. Jänner 2000;47(2):164–5.
 50. Lee A, Woo J, Ito S. Frequency of infant adverse events that are associated with citalopram use during breast-feeding. *Am J Obstet Gynecol.* Jänner 2004;190(1):218–21.
 51. Pacchiarotti I, León-Caballero J, Murru A, Verdolini N, Furio MA, Pancheri C, u. a. Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: Focus on bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2016;26(10):1562–78.
 52. Parikh T, Goyal D, Scarff JR, Lippmann S. Antipsychotic drugs and safety concerns for breast-feeding infants. *South Med J.* November 2014;107(11):686–8.
 53. Crettenand M, Rossetti AO, Buclin T, Winterfeld U. [Use of antiepileptic drugs during breastfeeding : What do we tell the mother?]. *Nervenarzt.* August 2018;89(8):913–21.
 54. El Marroun H, Jaddoe VWV, Hudziak JJ, Roza SJ, Steegers EAP, Hofman A, u. a.

- Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors, fetal growth, and risk of adverse birth outcomes. *Arch Gen Psychiatry*. Juli 2012;69(7):706–14.
55. Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, Bérard A. Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Pediatr*. 1. Februar 2016;170(2):117–24.
56. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, u. a. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 20. Juli 2017;7(7):e017248.
57. Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancas JC, Gilles A, Gaylor E, DeBattista A, u. a. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr*. April 2003;142(4):402–8.
58. Malm H, Brown AS, Gissler M, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, u. a. Gestational Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Offspring Psychiatric Disorders: A National Register-Based Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(5):359–66.
59. Hernández-Martínez C, Arija V, Balaguer A, Cavallé P, Canals J. Do the emotional states of pregnant women affect neonatal behaviour? *Early Hum Dev*. November 2008;84(11):745–50.
60. Cripe SM, Frederick IO, Qiu C, Williams MA. Risk of preterm delivery and hypertensive disorders of pregnancy in relation to maternal co-morbid mood and migraine disorders during pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol*. März 2011;25(2):116–23.
61. Wisner KL, Zarin DA, Holmboe ES, Appelbaum PS, Gelenberg AJ, Leonard HL, u. a. Risk-benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. *Am J Psychiatry*. Dezember 2000;157(12):1933–40.
62. Wadhwa PD, Sandman CA, Porto M, Dunkel-Schetter C, Garite TJ. The association between prenatal stress and infant birth weight and gestational age at birth: a prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol*. Oktober 1993;169(4):858–65.
63. Bodnar LM, Wisner KL, Moses-Kolko E, Sit D, Hanusa BH. Prepregnancy body mass index, gestational weight gain, and the likelihood of major depressive disorder during pregnancy. *J Clin Psychiatry*. September 2009;70(9):1290–6.
64. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, Katon WJ. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry*. Oktober 2010;67(10):1012–24.
65. Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, Bower C, Yellachich L-A. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry*. Jänner 2005;162(1):79–91.
66. Chung TK, Lau TK, Yip AS, Chiu HF, Lee DT. Antepartum depressive symptomatology is associated with adverse obstetric and neonatal outcomes. *Psychosom Med*. Oktober 2001;63(5):830–4.
67. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Pace-Asciak P, Shuhaiber S, u. a. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry*. November 2002;159(11):1889–95.
68. Misri S, Reebye P, Kendrick K, Carter D, Ryan D, Grunau RE, u. a. Internalizing behaviors in 4-year-old children exposed in utero to psychotropic medications. *Am J Psychiatry*. Juni 2006;163(6):1026–32.
69. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K. *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*. 7. Auflage. München: Urban & Fischer; 2006. 788 S.
70. Pariente G, Leibson T, Shulman T, Adams-Webber T, Barzilay E, Nulman I. Pregnancy Outcomes Following In Utero Exposure to Lamotrigine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. Juni 2017;31(6):439–50.

71. Diav-Citrin O, Shechtman S, Zvi N, Finkel-Pekarsky V, Ornoy A. Is it safe to use lamotrigine during pregnancy? A prospective comparative observational study. *Birth Defects Res. 1*. September 2017;109(15):1196–203.
72. Franco V, Mazzucchelli I, Gatti G, Specchio LM, La Neve A, Papantonio A, u. a. Changes in lamotrigine pharmacokinetics during pregnancy and the puerperium. *Ther Drug Monit.* August 2008;30(4):544–7.
73. Rouillet FI, Lai JKY, Foster JA. In utero exposure to valproic acid and autism--a current review of clinical and animal studies. *Neurotoxicol Teratol.* April 2013;36:47–56.
74. Dalens B, Raynaud EJ, Gaulme J. Teratogenicity of valproic acid. *J Pediatr.* August 1980;97(2):332–3.
75. Gomez MR. Possible teratogenicity of valproic acid. *J Pediatr.* März 1981;98(3):508–9.
76. Sargar K, Herman T, Siegel M. Valproate fetopathy. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 3. Jänner 2015;35:82–3.
77. Wiedemann K, Stüber T, Rehn M, Frieauff E. Fetal Valproate Syndrome - Still a Problem Today! *Z Geburtshilfe Neonatol.* Oktober 2017;221(5):243–6.
78. Kacirova I, Grundmann M, Brozmanova H. Serum levels of valproic acid during delivery in mothers and in umbilical cord - correlation with birth length and weight. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov.* Dezember 2015;159(4):569–75.
79. Freeman MP, Góez-Mogollón L, McInerney KA, Davies AC, Church TR, Sosinsky AZ, u. a. Obstetrical and neonatal outcomes after benzodiazepine exposure during pregnancy: Results from a prospective registry of women with psychiatric disorders. *Gen Hosp Psychiatry.* August 2018;53:73–9.
80. Ogawa Y, Takeshima N, Furukawa TA. Maternal exposure to benzodiazepine and risk of preterm birth and low birth weight: A case-control study using a claims database in Japan. *Asia-Pac Psychiatry Off J Pac Rim Coll Psychiatr.* September 2018;10(3):e12309.
81. Huybrechts KF, Bröms G, Christensen LB, Einarsdóttir K, Engeland A, Furu K, u. a. Association Between Methylphenidate and Amphetamine Use in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations: A Cohort Study From the International Pregnancy Safety Study Consortium. *JAMA Psychiatry.* 01 2018;75(2):167–75.
82. Hofmann H, Lang U, Delmarko I, Leitner H, Weiss EC, Huber A, u. a. Geburtenregister Steiermark - Jahresbericht 2017 [Internet]. IET Institut für klinische Epidemiologie der Tirol Kliniken GmbH. [zitiert 30. November 2019]. Verfügbar unter: <https://www.iet.at/data.cfm?vpath=publikationen210/groe/kages-geburtenregisterbericht-2017>
83. Hofmann H, Lang U, Untersweg F. Geburtenregister Steiermark - Jahresbericht 2008 [Internet]. IET Institut für klinische Epidemiologie der Tirol Kliniken GmbH. [zitiert 30. November 2019]. Verfügbar unter: <https://www.iet.at/data.cfm?vpath=publikationen210/groe/kages-jahresbericht-200834998>
84. Lang, Uwe, Hofmann H, Leitner, Hermann, Haar, Karin, Elsenwenger-Kraxner A, Oberaigner, Willi, u. a. Geburtenregister Steiermark - Jahresbericht 2010. 2010.
85. Sujan AC, Rickert ME, Öberg AS, Quinn PD, Hernández-Díaz S, Almqvist C, u. a. Associations of Maternal Antidepressant Use During the First Trimester of Pregnancy With Preterm Birth, Small for Gestational Age, Autism Spectrum Disorder, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA.* 18 2017;317(15):1553–62.
86. Eke AC, Saccone G, Berghella V. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* November 2016;123(12):1900–7.
87. Huang H, Coleman S, Bridge JA, Yonkers K, Katon W. A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *Gen Hosp Psychiatry.* Februar 2014;36(1):13–8.

88. Wikner BN, Stiller C-O, Bergman U, Asker C, Källén B. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* November 2007;16(11):1203–10.
89. Calderon-Margalit R, Qiu C, Ornoy A, Siscovick DS, Williams MA. Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Dezember 2009;201(6):579.e1-8.
90. Wong MK, Barra NG, Alfaidy N, Hardy DB, Holloway AC. Adverse effects of perinatal nicotine exposure on reproductive outcomes. *Reprod Camb Engl.* Dezember 2015;150(6):R185-193.
91. Lichtenschopf A, Herausgeber. *Standards der Tabakentwöhnung - Konsensus der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie — Update 2010* [Internet]. Vienna: Springer; 2012 [zitiert 16. April 2020]. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0979-3_4
92. Lattimore KA, Donn SM, Kaciroti N, Kemper AR, Neal CR, Vazquez DM. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and effects on the fetus and newborn: a meta-analysis. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* September 2005;25(9):595–604.
93. Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L, Vonderporten EH, Roerecke M, Rehm J, u. a. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* April 2013;70(4):436–43.
94. Oberlander TF, Misri S, Fitzgerald CE, Kostaras X, Rurak D, Riggs W. Pharmacologic factors associated with transient neonatal symptoms following prenatal psychotropic medication exposure. *J Clin Psychiatry.* Februar 2004;65(2):230–7.
95. Yang A, Ciolino JD, Pinheiro E, Rasmussen-Torvik LJ, Sit DKY, Wisner KL. Neonatal Discontinuation Syndrome in Serotonergic Antidepressant-Exposed Neonates. *J Clin Psychiatry.* Mai 2017;78(5):605–11.
96. Bläser A, Pulzer F, Knüpfer M, Robel-Tillig E, Vogtmann C, Nickel P, u. a. Drogenentzug beim Neugeborenen – klinische und soziodemografische Daten von 49 Neugeborenen drogenabhängiger Mütter: Was kann und soll getan werden? *Klin Pädiatr.* September 2008;220(5):308–15.
97. Oswald VJ, Haid B. *Kindliche Hydronephrose.* 2014;7.
98. Källén B, Robert-Gnansia E. Maternal drug use, fertility problems, and infant craniostenosis. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* November 2005;42(6):589–93.
99. Lajeunie E, Barcik U, Thorne JA, El Ghouzzi V, Bourgeois M, Renier D. Craniosynostosis and fetal exposure to sodium valproate. *J Neurosurg.* November 2001;95(5):778–82.
100. Valentin M, Ducarme G, Yver C, Vuillard E, Belarbi N, Renier D, u. a. Trigenocephaly and valproate: a case report and review of literature. *Prenat Diagn.* März 2008;28(3):259–61.
101. Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* Dezember 2007;48(12):2234–40.
102. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, u. a. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* März 2013;12(3):244–52.
103. Cohen M, Meador K, Browning N, May R, Baker G, Clayton-Smith J, u. a. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. *Epilepsy Behav.* 23. November 2013;308–15.

104. Güveli BT, Gürses C, Ataklı D, Akça Kalem Ş, Dirican A, Bebek N, u. a. Behavioral characteristics and cognitive development among school age children born to women with epilepsy. *Neurol Res.* April 2015;37(4):295–300.
105. Banach R, Boskovic R, Einarson T, Koren G. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf.* 1. Jänner 2010;33(1):73–9.
106. Andrade C. Antidepressant Exposure During Pregnancy and Risk of Autism in the Offspring, 2: Do the New Studies Add Anything New? *J Clin Psychiatry.* Oktober 2017;78(8):e1052–6.
107. Habermann-Horstmeier, L. Epilepsie und Vererbung. Informationszentrum Epilepsie (ize) der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V.; 2008.
108. Uguz F, Orsolini L. *Perinatal Psychopharmacology.* Springer; 367 S.
109. Cuomo A, Maina G, Neal SM, De Montis G, Rosso G, Scheggi S, u. a. Using sertraline in postpartum and breastfeeding: balancing risks and benefits. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(7):719–25.

Anhang

Anhang 1: Medikamente aus dem Datensatz, die in die Auswertung eingeschlossen wurden

| Wirkstoffnamen/-gruppe | Handelsnamen |
|-------------------------------|--|
| Alprazolam | Xanor [®] |
| Amitriptylin | Saroten [®] |
| Aripiprazol | Abilify [®] |
| Baldrian | |
| Bupropion | Wellbutrin [®] |
| Carbamazepin | Tegretol [®] |
| Clobazam | Frisium [®] |
| Clonazepam | Rivotril [®] |
| Diazepam | Psychopax [®] , Gewacalm [®] |
| Duloxetin | Cymbalta [®] |
| Escitalopram | Cipralex [®] , Pramulex [®] |
| Fluoxetin | Mutan [®] , Flozetin [®] |
| Flupentixol | Fluanxol [®] |
| Lacosamid | Vimpat [®] |
| Lamotrigin | Lamictal [®] |
| Levetiracetam | Levebon [®] , Keppra [®] |
| Methylphenidat | Concerta [®] |
| Milnacipram | Ixel [®] |
| Mirtazapin | |
| Natriumvalproat | Depakine [®] |
| Paroxetin | Seroxat [®] , Paroxat [®] |
| Passionsblume | Passedan [®] , Pascoflair [®] |
| Perampanel | Fycompa [®] |
| Pimozid | |
| Quetiapin | Seroquel [®] |
| Sertralin | Adjuvin [®] , Gladem [®] |
| Topiramat | |
| Trazodon | Trittico [®] |
| Venlafaxin | Efectin [®] , Efectin ER [®] , Venlafab [®] |

Anhang 2: Medikamente aus dem Datensatz, welche nicht in die Studie eingeschlossen wurden

| Wirkstoffnamen/-gruppe | Handelsnamen |
|--|--|
| Abacavir | Kivexa [®] |
| Acetylsalicylsäure | Trombo Ass [®] |
| Aesclein | Venosin [®] |
| Algeldrat, Magnesiumhydroxid /Antacidum | Maalox [®] |
| Allergenextrakt aus Pollen von Birke, Schwarzerle und Haselstrauch | Staloral [®] |
| Anti-D-Immunglobulin | Rhophylac [®] |
| Bisoprolol | Byol Cor [®] |
| Budesonid | Pulmicort [®] |
| Budesonid, Formoterol | Symbicort [®] |
| Cabergolin | Dostinex [®] |
| Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat / Antacidum | Rennie [®] |
| Cetirizin | Cetirizin [®] , Zyrtec [®] |
| Chloroquin | Resochin [®] |
| Clindamycin | Dalacin C [®] |
| Clobutinol | Silomat [®] |
| Clotrimazol | Canesten [®] |
| Cortisol | Hydrocortone [®] |
| Dalteparin | Fragmin [®] |
| Dequaliniumchlorid | Fluomizin [®] |
| Eisen | Aktiferrin [®] |
| Eisen + Folsäure | Ferretab [®] , Ferrograd Fol [®] |
| Eisen + Vit C | Lösferron [®] |
| Eisen(II)Sulfat | Tardiferon [®] , Ferro-Gradumet [®] |
| Esomeprazol | Nexium [®] |
| Etilefrin | Effortil [®] |
| Fenoterolhydrobromid, Ipratropiumbromid | Berodual [®] |
| Flavonoidfraktion | Daflon [®] |
| Flecainid | Aristocor [®] |
| Fludrocortison | Astonin H [®] |
| Fluticason, Formoterol | Flutiform [®] |
| Formoterol | Oxis [®] , Novolizer [®] |
| Hämorrhoidensalbe | Hädensa [®] |
| Insulin aspart | Novorapid [®] |
| Insulin detemir | Levemir [®] |
| Josamycin | Josalid [®] |
| Levocetirizin | Xyzal [®] , Levocetirizin [®] |
| Levothyroxin | Novothyral [®] , Eutyrox [®] , Thyrex [®] |

| Wirkstoffnamen/-gruppe | Handelsnamen |
|-------------------------------|---|
| Lopinavir | Kaletra [®] |
| Loratadin | Clarityn [®] |
| Mesalazin | Salofalk [®] , Claversal [®] |
| Metformin | Glucophage [®] |
| Methadon | Polamidon [®] |
| Methyldopa | Aldometil [®] |
| Metoprolol | Beloc [®] |
| Morphin | Substitol [®] , Compensan [®] |
| Nahrungsergänzungsmittel | Elevit [®] |
| Nahrungsergänzungsmittel | Femibion [®] |
| Nahrungsergänzungsmittel | Pregnavit [®] |
| Nahrungsergänzungsmittel | Natalovit [®] |
| Nahrungsergänzungsmittel | Novalac [®] |
| Nahrungsergänzungsmittel | Velnatal [®] |
| Nifedipin | / |
| Omeprazol | Omec [®] |
| Organo-Heparinoid Luitpold | Hirudoid [®] |
| Prednisolon | Aprednisolon [®] |
| Progesteron | Arefam [®] , Urogestan [®] |
| Pyridostigmin | Mestinon [®] |
| Raltegravir | Isentress [®] |
| Ranitidin | Zantac [®] |
| Salbutamol | Sultanol [®] |
| Selen | Selamin [®] |
| Tenofovir, Emtricitabin | Truvada [®] |
| Urapidil | Ebrantil [®] |
| Ursodesoxycholsäure | Urosfalk [®] |

Anhang 3: Sämtliche Psychopharmaka, welche in die Studie eingeschlossen waren, sortiert nach Medikamentengruppen und Häufigkeit.

| WIRKSTOFFNAME | HANDELSNAME | HÄUFIGKEIT |
|--|------------------------|------------|
| ANTIDEPRESSIVA | | 110 |
| a) Tricyclische Antidepressiva (TCA) | | |
| Amitriptylin | Saroten® | 1 |
| Clomipramin | | 0 |
| b) Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI) | | |
| Sertralin | Gladem®, Adjuvin® | 55 |
| Escitalopram | Ciprallex®, Pramulex® | 12 |
| Fluoxetin | Mutan®, Flozetin® | 6 |
| Paroxetin | Seroxat®, Paroxat® | 6 |
| Citalopram | Seropram® | 3 |
| Fluvoxamin | | 0 |
| c) Selektive Serotonin und Noradrenalin Reuptake Inhibitoren (SNRI) | | |
| Venlafaxin | Efectin ER®, Venlafab® | 11 |
| Duloxetin | Cymbalta® | 1 |
| Milnacipran | Ixel® | 1 |
| d) selektive Noradrenalin Reuptake Inhibitoren (NARI) | | |
| Reboxetin | | 0 |
| e) Dopamin-/Noradrenalin Reuptake Inhibitoren | | |
| Bupropion | Wellbutrin XR® | 1 |
| f) Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) | | |
| Moclobemid | | 0 |
| g) Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA) | | |
| Mirtazapin | Remeron® | 4 |
| Mianserin | | 0 |
| h) Serotonin-Antagonisten und Reuptake Inhibitoren (SARI) | | |
| Trazodon | Trittico® | 8 |
| i) Serotonin-Modulatoren & -Stimulatoren | | |
| Vortioxetin | | 0 |
| j) Melatonin-Agonisten | | |
| Agomelatin | | 0 |
| k) Glutamat-Regulatoren | | |
| Tianeptin | | 0 |

l) Pflanzliche Arzneimittel

| | |
|---------------|---|
| Johanniskraut | 0 |
|---------------|---|

m) Stimmungsstabilisierer

| | |
|---------|---|
| Lithium | 0 |
|---------|---|

n) Antidepressivum nicht näher bezeichnet

| | |
|--|---|
| | 1 |
|--|---|

ANTIPSYCHOTIKA**19****a) 1. Generation (typische Antipsychotika)**

| | | |
|----------------|-----------|---|
| Pimozid | | 2 |
| Flupentixol | Fluanxol® | 1 |
| Levomepromazin | | 0 |
| Haloperidol | | 0 |
| Melperon | | 0 |
| Prothipendyl | | 0 |
| Chlorpromazin | | 0 |
| Zuclopenthixol | | 0 |
| Chlorprothixen | | 0 |

b) 2. Generation (atypische Antipsychotika)

| | | |
|-------------|-----------|----|
| Quetiapin | Seroquel® | 13 |
| Aripiprazol | Abilify® | 2 |
| Olanzapin | Zyprexa® | 1 |
| Clozapin | | 0 |
| Ziprasidon | | 0 |
| Risperidon | | 0 |
| Amisulpirid | | 0 |
| Sulpirid | | 0 |
| Sertindol | | 0 |
| Lurasidon | | 0 |
| Loxapin | | 0 |
| Asenapin | | 0 |
| Paliperidon | | 0 |

ANTIKONVULSIVA**53**

| | | |
|--|-------------------|----|
| Lamotrigin | Lamictal® | 29 |
| Levetiracetam | Keppra®, Levebon® | 7 |
| Valproinsäure | Depakine® | 6 |
| Antikonvulsivum nicht näher bezeichnet | | 5 |
| Topiramamat | Topamax® | 2 |
| Lacosamid | Vimpat® | 2 |

| | | |
|--------------|-----------|---|
| Carbamazepin | Tegretal® | 1 |
| Perampanel | Fycompa® | 1 |
| Oxcarbazepin | | 0 |
| Phenytoin | | 0 |
| Zonisamid | | 0 |
| Gabapentin | | 0 |
| Pregabalin | | 0 |
| Vigabatrin | | 0 |
| Ethosuximid | | 0 |

SEDATIVA, HYPNOTIKA, ANXIOLYTIKA **14**

a) Benzodiazepine

| | | |
|---------------|-----------------------|---|
| Diazepam | Gewacalm®, Psychopax® | 4 |
| Clonazepam | Rivotril® | 2 |
| Alprazolam | Xanor® | 2 |
| Clobazam | Frisium® | 1 |
| Lorazepam | | 0 |
| Lormetrazepam | | 0 |
| Oxazepam | | 0 |
| Bromazepam | | 0 |
| Nitrazepam | | 0 |
| Flunitrazepam | | 0 |
| Triazolam | | 0 |
| Midazolam | | 0 |
| Brotizolam | | 0 |

b) Z-Drugs

| | | |
|----------|--|---|
| Zolpidem | | 0 |
| Zopiclon | | 0 |

c) Pflanzliche Arzneimittel

| | | |
|------------------------|------------------------|---|
| Passionsblumenextrakte | Passedan®, Pascoflair® | 4 |
| Baldrian | | 1 |

SONSTIGE

a) Amphetamine **1**

| | | |
|----------------|-----------|---|
| Methylphenidat | Concerta® | 1 |
|----------------|-----------|---|

Anhang 4: Neugeborene mit der Diagnose "Small for Gestational Age" und damit verbundene Medikamente und Merkmale

| | Medikament 1 | Medikament 2 | Medikament 3 | SGA | IUGR | FG | Gemini | Nikotinexposition |
|----|--|--|---------------|-----|------|----|--------|-------------------|
| 1 | Sertralin | | | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ |
| 2 | Sertralin | Antiepileptikum (nicht näher bezeichnet) | | ✓ | | | | |
| 3 | Sertralin | | | ✓ | | | | ✓ |
| 4 | Lamotrigin | | | ✓ | | ✓ | ✓ | |
| 5 | Lamotrigin | | | ✓ | | | ✓ | |
| 6 | Lamotrigin | | | ✓ | | | ✓ | |
| 7 | Lamotrigin | | | ✓ | | | | |
| 8 | Valproinsäure | Topiramat | | ✓ | | | | |
| 9 | Lamotrigin | | | ✓ | ✓ | | | |
| 10 | Baldrian | | | ✓ | | | | ✓ |
| 11 | Antiepileptikum (nicht näher bezeichnet) | | | ✓ | | | | |
| 12 | Sertralin | | | ✓ | | ✓ | ✓ | |
| 13 | Escitalopram | | | ✓ | | | | |
| 14 | Aripiprazol | Duloxetin | | ✓ | | | | |
| 15 | Fluoxetin | | | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ |
| 16 | Lamotrigin | Valproinsäure | Levetiracetam | ✓ | | | | ✓ |
| 17 | Levetiracetam | Quetiapin | | ✓ | | | | |
| 18 | Sertralin | | | ✓ | | | | |
| 19 | Escitalopram | Mirtazapin | | ✓ | | | | ✓ |
| 20 | Carbamazepin | | | ✓ | | | | |
| 21 | Citalopram | | | ✓ | ✓ | | | |
| 22 | Quetiapin | Venlafaxin | | ✓ | | | | |
| 23 | Sertralin | | | ✓ | | | | |
| 24 | Sertralin | | | ✓ | | | | |
| 25 | Antiepileptikum (nicht näher bezeichnet) | | | ✓ | ✓ | | | |
| 26 | Fluoxetin | | | ✓ | | | | |
| 27 | Sertralin | | | ✓ | | ✓ | | ✓ |
| 28 | Sertralin | | | ✓ | | | | |
| 29 | Levetiracetam | | | ✓ | | | | |
| 30 | Sertralin | | | ✓ | ✓ | | | ✓ |
| 31 | Sertralin | | | ✓ | | | | |
| 32 | Paroxetin | | | ✓ | | | | ✓ |
| 33 | Sertralin | Quetiapin | | ✓ | | | | |