

**Diplomarbeit**

**Der Zusammenhang zwischen vermehrtem Auftreten von  
angeborenen Herzfehlern und der Einnahme von  
Paroxetin während der Schwangerschaft**

Aufklärungspflicht und mögliche rechtliche Konsequenzen bei  
Vernachlässigung derselben in Österreich, in Anlehnung an ein aktuelles  
Gerichtsurteil in den USA

eingereicht von

**Ingrid Lackner**

**Mat. Nr.: 0211811**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut für Histologie und Embryologie**

unter der Anleitung von

**Dr. Herbert Juch**

**Univ.-Prof. DDr. Johann Fabisch**

**Graz, 21. Juni 2010**

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig 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 21. Juni 2010*

## **Danksagungen**

Ich möchte mich ganz herzlich bei Dr. Herbert Juch für die großartige und motivierende Betreuung bei der Erstellung dieser Diplomarbeit bedanken. Weiters danke ich meinem Zweitbetreuer, Prof. DDr. Johann Fabisch.

Großer Dank gebührt meinen Eltern, die mir das Studium erst ermöglicht und mich in jeder erdenklichen Weise gefördert haben.

Ebenfalls bedanke ich mich bei Stefan Sattler, der mir nicht nur liebevollen Beistand geleistet hat, sondern auch bei technischen Problemen jederzeit zur Stelle war.

Darüber hinaus danke ich meinen Freundinnen und Freunden, die mich während der Zeit der Diplomarbeit und des gesamten Studiums begleitet und mir unzählige schöne und unvergessliche Momente beschert haben.

Abschließend bedanke ich mich bei den Juristinnen und Juristen für ihre Zeit und fachlichen Auskünfte.

## Zusammenfassung

Paroxetin (*Seroxat*<sup>®</sup>) ist ein Antidepressivum und gehört zur Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. 14 – 23% aller schwangeren Frauen leiden im Laufe ihrer Schwangerschaft an den Symptomen einer Depression, weshalb die Behandlung von schwangeren depressiven Frauen ein nicht vernachlässigbares Thema ist. Unmittelbar nach seiner Zulassung in den Vereinigten Staaten im Jahr 1992 wurde Paroxetin (*Paxil*<sup>®</sup>) als unbedenklich bezüglich der Gabe in der Schwangerschaft eingestuft. Es kam auf Grund möglicher teratogener Effekte im Jahr 2005 zur Einstufung in Level D. Die Herstellerfirma wurde im Jahr 2009 zu einer Schadensersatzzahlung an eine Frau verurteilt, die während Ihrer Schwangerschaft mit Paroxetin behandelt wurde und einen Sohn mit angeborenem Herzfehler zur Welt brachte. Herzfehler finden sich normal bei 1% der Neugeborenen, allerdings steht Paroxetin im Verdacht, diese Rate zu erhöhen. Dem Pharmakonzern wurde mangelnde Aufklärungspflicht von Ärzten und Patienten vorgeworfen.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine Metaanalyse aktueller Studien bezüglich der Auswirkungen von Paroxetin auf die Rate angeborener Herzfehler durchgeführt. Weiters wurde auf die Fragestellung eingegangen, ob eine derartige Klage, wie sie kürzlich in den USA stattgefunden hat, auch in Österreich denkbar wäre und ob auch der behandelnde Arzt geklagt werden kann. Zu diesem Zweck wurden sowohl das österreichische Recht bezüglich Aufklärungspflicht untersucht als auch mehrere Juristen aus verschiedenen Tätigkeitsfeldern interviewt.

Erste Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Fehlbildungen und Paroxetin nachweisen. Eine Studie von GlaxoSmithKline konnte zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit angeborener Herzfehler von 1% auf 2 bis 4% ansteigt. Darauf folgende Studien zeigten unterschiedliche Resultate. Eine Studie aus dem Jahr 2007 belegte einen Zusammenhang erst ab einer entsprechenden Dosis. Eine Studie aus dem Jahr 2009 zeigte keinen Zusammenhang zwischen Paroxetineinnahme und der Erhöhung angeborener Herzfehler. Allerdings wurde in mehreren Studien festgestellt, dass eine schwere, unbehandelte Depression negative Auswirkungen auf das ungeborene Kind haben kann.

Im Falle einer tatsächlichen Teratogenität von Paroxetin ist dies wahrscheinlich mit Abbauprodukten oder Zusatzbestandteilen des Präparats in einen möglichen Zusammenhang zu bringen, da bei anderen SSRIs keine derartige Teratogenität nachgewiesen wurde. Vom rechtlichen Standpunkt aus, ist eine Klage gegen den verordnenden Arzt bei Vernachlässigung der Aufklärungspflicht bezüglich der *möglichen* teratogenen Nebenwirkungen von Paroxetin in Österreich durchaus realistisch.

Schlagwörter: Paroxetine; Heart Defects, Congenital; Congenital Abnormalities; Depression; Pregnancy; Disclosure

## Abstract

Paroxetine (*Seroxat*<sup>®</sup>) is an antidepressant drug and is classified as a selective serotonin reuptake inhibitor. 14 – 23 % of pregnant women suffer from depression. Therefore the treatment of pregnant women suffering from depression is an important issue. In the year 1992 immediately after the admission in the United States Paroxetine (*Paxil*<sup>®</sup>) was thought to be harmless when administered during pregnancy. In 2005 a study revealed possible teratogenic effects of Paroxetine. It was therefore classified to Level D. In 2009 the pharmaceutical company GlaxoSmithKline was convicted to pay compensation to a woman, who was treated with Paroxetine during her pregnancy and delivered a son suffering from a congenital heart defect (CHD). Heart defects occur in 1 % of the newborn and Paroxetine presumably increases this rate. The pharmaceutical company was blamed for neglecting its duty of disclosure on doctors and patients.

In this diploma thesis a meta-analysis including current studies on Paroxetine and its possible adverse effect on the incidence of CHDs was performed. Further a problem discussion on recent complaints in the USA and their feasibility in Austria especially if it is possible to sue the attending doctor was done. To perform this task the Austrian law regarding the duty of disclosure was analyzed and jurists from different fields were interviewed.

The studies that were done in the first years after admission of Paroxetine showed no correlation between Paroxetine intake and an increased rate of CHDs. Research done by GlaxoSmithKline showed a rising incidence of CHDs from 1 % to 2 – 4 %. Following studies showed different results. In 2007 a research group showed that adverse effects of Paroxetine occur, when a threshold dose was exceeded; a study from 2009 showed no correlation. However, many other studies revealed that severe depression during pregnancy can result in negative effects of the unborn child.

In case of actual teratogenicity of Paroxetine this is probably due to degradation products or additives, because other SSRIs did not show any kind of teratogenicity. Regarding the Austrian law it is possible to sue the attending doctor in case of neglecting his duty of disclosure on possible teratogenic side effects of Paroxetine.



# Inhaltsverzeichnis

<b>DANKSAGUNGEN</b>	<b>III</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>VI</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>VIII</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>X</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>XI</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Angeborene Herzfehler</b>	<b>1</b>
1.1.1 Entwicklung	1
1.1.2 Formen	5
1.1.3 Pränataldiagnostik	13
1.1.4 Medikamente in der Schwangerschaft	17
<b>1.2 Depression</b>	<b>19</b>
1.2.1 Allgemeines	19
1.2.2 Depression in der Schwangerschaft	21
1.2.3 Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten	22
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>26</b>
<b>3 RESULTATE</b>	<b>27</b>
<b>3.1 Der Fall Lyam Kilker</b>	<b>27</b>
<b>3.2 Antidepressive Behandlung und mögliche teratogene Effekte</b>	<b>30</b>
3.2.1 Paroxetin und angeborene Herzfehler	31
3.2.2 Andere SSRIs und teratogene Nebenwirkungen	39
<b>3.3 Empfohlene Behandlung von Depressionen während der Schwangerschaft</b>	<b>42</b>

<b>3.4</b>	<b>Rechtliche Grundlagen</b>	<b>45</b>
3.4.1	Die Aufklärungspflicht des Arztes gegenüber des Patienten	45
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>48</b>
<b>4.1</b>	<b>Paroxetin und angeborene Herzfehler</b>	<b>48</b>
<b>4.2</b>	<b>Wie ist die rechtliche Lage bezüglich der Aufklärungspflicht bezüglich Medikamentennebenwirkungen einzuschätzen?</b>	<b>50</b>
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>54</b>
	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>65</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

ABBILDUNG 1: TYPEN UND LOKALISATIONEN VON VORHOFSEPTUMDEFEKTEN	7
ABBILDUNG 2: TYPEN UND LOKALISATIONEN VON VENTRIKELSEPTUMDEFEKTEN	8
ABBILDUNG 3: D-TGA	12
ABBILDUNG 4: L-TGA	13

## **Tabellenverzeichnis**

TABELLE 1: UNTERFORMEN DEPRESSIVER STÖRUNGEN	21
TABELLE 2: DIE WICHTIGSTEN ANTIDEPRESSIVA	23
TABELLE 3: NEBENWIRKUNGEN TRI- UND TETRAZYKLISCHER ANTIDEPRESSIVA	24
TABELLE 4: STUDIENÜBERSICHT	33

# 1 Einleitung

## 1.1 Angeborene Herzfehler

### 1.1.1 Entwicklung

Als erstes soll die Herzentwicklung selbst beleuchtet und erst danach auf die Entstehung und Formen der angeborenen Herzfehler eingegangen werden.

Der Embryo wird bis zur 3. Entwicklungswoche durch Diffusion ernährt und benötigt noch keine Gefäße. Ab diesem Zeitpunkt beginnt das Entoderm Angioblasten im viszeralem Mesoderm zu induzieren und es bilden sich Nester aus Hämangioblasten. Das angiogenetische Material wächst an beiden Seiten des Embryos nach kranial und es bildet sich ein hufeisenförmiger Plexus, aus dem erste kleine Gefäße entstehen. Der vordere zentrale Abschnitt des Plexus wird als kardiogene Zone bezeichnet, aus der sich in weiterer Folge das Herz entwickeln wird und die ventral von Prächordalplatte und Neuralplatte zum Liegen kommt. Parallel zur Herzentwicklung findet auch die ZNS-Entwicklung statt, es verschließt sich das Neuralrohr und die Gehirnbälchen wachsen rasch, was die Herzanlage erst in den Hals- und dann in den Brustbereich des Embryos verschiebt und währenddessen auch die kranio-kaudale Krümmung des Embryos stattfindet. Die Herzanlage verlängert sich und bildet die Anlage von Ausflussbahn und Herzventrikeln – ab nun bezeichnet man die Herzanlage als Herzschauch. Kaudal des entstandenen Herzschaues fließt venöses Blut zusammen, wird durch den Herzschauch durchgepumpt und gelangt in die dorsale Aorta. Der Herzschauch wölbt sich in die Perikardhöhle vor und hängt schließlich nur noch an der Ein- und Ausflussbahn in der Perikardhöhle.

Was die drei Herzschichten betrifft, so hat sich aus dem Mesoderm das Myokard, welches die Endothelschläuche umgibt, die Mesothelzellen des Epikards und das Endothel als innere Auskleidung des Endokards gebildet.

Am 23. Entwicklungstag verlängert sich der Herzschauch und krümmt sich zur Herzschleife, dieser Vorgang ist am 28. Tag abgeschlossen. Zeitgleich erweitert sich der Herzschauch in bestimmten Bereichen. Der Vorhof wird zunächst paarig außerhalb der Perikardhöhle angelegt, dann aber als einheitliche Struktur in die Perikardhöhle miteinbezogen. Zwischen der Vorhof- und der Ventrikelanlage befindet sich der Atrioventrikularkanal. Der Bulbus cordis ist ein erweiterter Bereich des Herzschauches. Aus dem proximalen

Teil des Bulbus bildet sich der trabekuläre Teil des rechten Ventrikels, aus dem distalen Teil, der auch als Truncus arteriosus bezeichnet wird, entsteht die Wurzel der aufsteigenden Aorta und der A. pulmonalis. Aus dem mittleren Teil des Bulbus, des Conus cordis, entwickelt sich die Ausflussbahn beider Ventrikel. Die Grenze zwischen der sich entwickelnden Anlage des Hauptteils des linken Ventrikels und des Bulbus cordis (später rechter Ventrikel) ist der Sulcus bulboventricularis. Im inneren des Herzens befindet sich an dieser Stelle das Foramen interventriculare primum. Vor und hinter dem Foramen interventriculare bilden sich zwei Zonen, die mit primitiven Trabekeln ausgekleidet sind. Es kommt zur Bildung eines primitiven rechten und eines primitiven linken Ventrikels. Wie vorhin kurz angesprochen, erhält der Sinus venosus am kaudalen Ende der Herzanlage in der 4. Entwicklungswoche venöses Blut aus dem linken und rechten Sinushorn. In beide Sinushörner münden drei Venen – die Dottervene, die Nabelvene und der Stamm der Kardinalvenen. Bereits in der 5. Woche verliert das linke Sinushorn an Bedeutung und in der 10. Woche bleibt vom linken Sinushorn die V. obliqua des linken Vorhofs und der Sinus coronarius übrig. Das rechte Sinushorn und die rechten Venen vergrößern sich und das rechte Sinushorn wird in den rechten Vorhof miteinbezogen. Weiters bilden sich die Klappen der V. cava inferior und des Sinus coronarius. (1, Seite 189 - 198)

Die Herzsepten bilden sich zwischen dem 27. und 37. Tag. Es gibt zwei Möglichkeiten, wodurch sich ein Septum bilden kann. Zum einen können zwei Endokardkissen aufeinander zuwachsen und verschmelzen, zum anderen können benachbarte Abschnitte im Herzschlauch unterschiedlich schnell bzw. stark wachsen und so Abgrenzungen bilden. An dieser Stelle kann der Ausgangspunkt für viele Herzfehler gesetzt werden. Vorhof- oder Kammerseptumdefekte, Transposition der großen Gefäße sowie die Fallot-Tetralogie können beispielsweise die Folge einer gestörten Entwicklung der Endokardkissen sein. Erwähnenswert ist diesbezüglich, dass auch Neuralleistenzellen an der Bildung der Endokardkissen beteiligt sind. Das bedeutet, dass Herzfehlbildungen nicht selten mit kraniofazialen Defekten kombiniert sind.

Bis zum Ende der 4. Woche ist der Vorhof ungeteilt, am Ende der 4. Woche teilt das Septum primum den Vorhof. Vorerst verbleibt allerdings ein Durchgang offen, das Foramen oder Ostium primum. Das Septum primum verschmilzt mit den Endokardkissen der Atrioventrikularebene und es schließt sich auch das Ostium primum, allerdings nicht zur Gänze. Bevor es sich komplett verschließt, entsteht durch regional begrenzte Apoptose das Foramen oder Ostium secundum. Damit ist gewährleistet, dass das Blut, welches aus der V.

cava inferior kommt, weiterhin durchfließen kann. Der rechte Vorhof weitet sich aus, nachdem er das rechte Sinushorn einbezogen hat, dadurch bildet sich das Septum secundum und schiebt sich über das Ostium secundum, zurück bleibt nur das Foramen ovale, wodurch das Blut weiterhin durchfließen kann, was für den fetalen Kreislauf bis zur Geburt essentiell ist. Der linke Vorhof dehnt sich ebenfalls aus und an seiner Hinterwand sprosst die erste embryonale Lungenvene aus. In weiterer Folge wird die Lungenvene mit Ästen in den linken Vorhof einbezogen (keine Trabekel), am Ende münden vier Hauptäste als vier Lungenvenen in den linken Vorhof ein. Später existiert der embryonale linke Vorhof nur noch als Herzohr und einziger Bereich, der noch mit Trabekeln ausgekleidet ist. Auch der rechte embryonale Vorhof wird zum Herzohr (Trabekelauskleidung), der glattwandige Teil stammt vom Sinus venosus.

Die Verschmelzung der Endokardkissen bewirkt die Unterteilung des Atrioventrikularkanal in ein rechtes und ein linkes Ostium. Das Mesenchym rund um jedes Ostium proliferiert und diese verdickten Bereiche werden ventrikelseitig ausgehöhlt. Die so entstandenen Klappen sind durch Muskelstränge mit der Ventrikelwand verbunden und dieses Muskelgewebe wird auf der Ventrikelseite durch dichtes Bindegewebe ersetzt. Die Klappen bestehen schließlich aus Bindegewebe, welches von Endokard überzogen ist und sind durch Chordae tendineae über Papillarmuskeln in der Ventrikelwand befestigt. Im linken Ostium atrioventriculare bilden sich zwei Segel aus, es entsteht die Mitralklappe, und im rechten Ostium atrioventriculare sind es drei Segel, daraus entsteht die Tricuspidalklappe. (1, Seite 199 – 205)

Im Truncus arteriosus und im Conus cordis bildet sich in der 5. Entwicklungswoche ein spiralig gewundenes Septum, wodurch die Blutströme von Truncus pulmonalis und Aorta getrennt werden. Es entstehen ein rechter oberer und ein linker unterer Truncuswulst, diese verdrehen sich spiralig umeinander, verlängern sich, verschmelzen und trennen dann als sogenanntes Septum aortico-pulmonale die Aorta und die A. pulmonalis voneinander. Zur selben Zeit entwickeln sich Wülste an der rechten dorsalen und der linken ventralen Wand des Conus cordis. Die Wülste des Conus wachsen anfangs langsamer als die Wülste des Truncus. Nach Entstehung des Truncuseptums geht der rechte dorsale Conuswulst in den rechten oberen Truncuswulst und der linke ventrale Conuswulst in den linken unteren Truncuswulst über. Letztendlich ist der Conus cordis nun in zwei Abschnitte unterteilt, in den anterolateralen Abschnitt, welcher die Ausflussbahn des rechten Ventrikels bildet, und in den posterolateralen Abschnitt, welcher zur Ausflussbahn des linken Ventrikels wird.

Am Ende der 4. Woche erweitern sich die primitiven Ventrikel, mittlere Wandabschnitte legen sich aneinander, verschmelzen und bilden später den größten Teil des muskulären Kammerseptums. Über dem Kammerseptum bleibt das Foramen interventriculare frei, welches durch die Bildung des Conusseptums verkleinert und danach mit Gewebematerial aus dem hinteren Endokardkissen verschlossen wird – der Pars membranacea des Septum interventriculare.

Wenn die Unterteilung des Truncus annähernd beendet ist, bilden sich die Semilunarklappen aus. Sie erscheinen als kleine Hörnchen auf den Truncuswülsten, ein Paar ragt in die A. pulmonalis und ein Paar in die Aorta. In beiden Gefäßen erscheint dann noch ein drittes Hörnchen, alle höhlen sich an ihren Oberflächen aus und bilden die Semilunarklappen. (1, Seite 208 – 213)

Reizleitungssystems des Herzens:

Der Schrittmacher liegt anfangs auf der linken Seite im kaudalen Herzschlauchabschnitt. Später übernimmt der Sinus venosus diese Funktion und wird in den rechten Vorhof einbezogen, womit das Schrittmachergebiet an der Einmündung der oberen Hohlvene liegt. Der AV-Knoten und das His-Bündel entstehen aus Zellen aus der Wand des linken Sinus venosus und Zellen aus dem AV-Kanal. Nach der Einbeziehung des Sinusknoten in den rechten Vorhof gelangen die Komponenten des Reizleitungssystems an ihre definitive Position. (1, Seite 217f)

Angeborene Herzfehler sind die häufigsten angeborenen Fehlbildungen (2). Die pränatalen Risikofaktoren für angeborene Herzfehler werden in drei Gruppen unterteilt (3, Seite 337):

#### Mütterliche Risikofaktoren

- Schlecht eingestellte Stoffwechselerkrankungen wie Phenylketonurie oder Diabetes mellitus
- Medikamente und Drogen wie bestimmte Antikonvulsiva, Lithium, Retinoidsäure oder Alkohol
- Infektionen, besonders Röteln, weshalb alle Mädchen mit dem Eintritt in die Pubertät geimpft werden sollten.
- Autoimmunerkrankungen wie Kollagenosen, Lupus etc.

### Familiäre Risikofaktoren

- Angeborene Herzfehler bei einem oder beiden Elternteil/en
- Angeborene Herzfehler bei einem oder mehreren Geschwisterkind/ern
- Einzel-Gen-Erkrankungen wie beispielsweise eine Mikrodeletion des Chromosom 22

### Fetale Risikofaktoren

- Extrakardiale Organfehlbildungen
- Chromosomenanomalien
  - Trisomie 21
  - Trisomie 18 oder 13
  - Turner-Syndrom
- bei genetisch determinierten Syndromen wie beispielsweise dem DiGeorge-Syndrom
- Arrhythmien
- Hydrops
- Monochoriatae Zwillingsgravidität

### **1.1.2 Formen**

Angeborene Herzfehler, alle Formen miteingeschlossen, sind häufig und kommen bei 8 von 1000 Lebendgeburten vor (4).

Es werden verschiedene Arten von angeborenen Herzfehlern unterschieden.

### Lageanomalien des Herzens

Die normale Herzlage wird als Lävokardie bezeichnet, wobei das Herz zum Großteil in der linken Thoraxhälfte liegt und Herzspitze nach links zeigt. Situs solitus wird die normale Lage von Thorax- und Bauchorganen genannt. Mit einer Lageanomalie des Herzens kann auch eine Lageanomalie der Bauchorgane vergesellschaftet sein.

Es werden nun einige Anomalien unterschieden, die in den meisten Fällen mittels Auskultation diagnostiziert werden können, weil sich das Punctum maximum beispielsweise nicht an der richtigen Stelle befindet. Die Diagnose wird dann radiologische und echokardiographisch bestätigt.

- Dextrokardie

Der größere Teil des Herzens liegt nicht links, sondern rechts im Thorax. Die Herzspitze zeigt nach rechts.

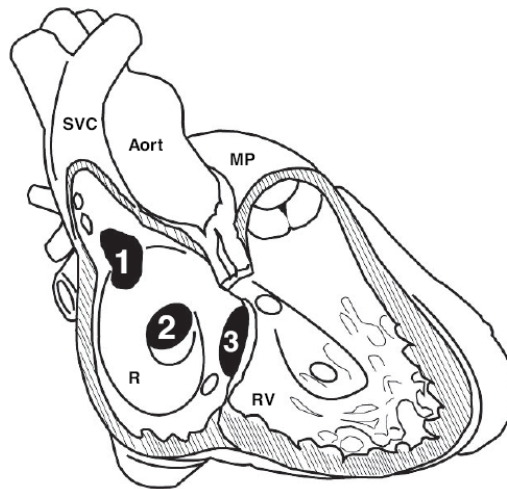
- Mesokardie  
Das Herz liegt in der Mitte.
- Dextropositio cordis  
Auch hier ist das Herz in der rechten Thoraxhälfte, allerdings wurde es durch andere Umstände dort hineinverlagert, wie beispielsweise eine Hypoplasie der rechten Lunge, ein Pneumothorax oder eine linksseitige Zwerchfellhernie.
- Ectopia cordis  
Hierbei handelt es sich um eine ausgesprochen seltene Fehlbildung, bei der meistens auch strukturelle Herzanomalien dabei und die Überlebenschancen stark eingeschränkt sind. Das Herz befindet sich ganz oder zum Teil außerhalb des Thorax aufgrund einer inkompletten Fusion des Sternums und der anterioren Teile des Zwerchfells.
- Situs inversus  
Darunter versteht man eine seitenverkehrte Lage von Thoraxorganen und unpaaren Bauchorganen.
- Situs ambiguus  
Thorax- und Bauchorgane liegen an untypischen Stellen.

#### Herzfehler mit Links-Rechts-Shunt

- Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA)  
Der Ductus arteriosus bildet beim Embryo eine wichtige Komponente der Blutzirkulation. Normalerweise verschließt sich der Ductus innerhalb von 72 Stunden nach der Geburt aufgrund der geänderten Sauerstoffverhältnisse im Blut des Neugeborenen (5). Unter dem PDA versteht man ein Bestehenbleiben der Gefäßverbindung zwischen der Aorta und dem Lungenkreislauf (6). Ist der PDA groß, kommt es schon in der Kindheit zu einer Herzinsuffizienz, möglicherweise sogar zu einer Eisenmangel-Reaktion, wenn der Defekt nicht behoben wird (7). Bei einem kleineren Defekt finden sich im Kindes- und jungen Erwachsenenalter keine Symptome, allerdings ist das Endokarditisrisiko größer, was eine Prophylaxe beispielsweise bei zahnärztlichen Eingriffen notwendig macht (6).  
Die Prognose ist gut. Nach einem Verschluss, der nur bei großen Defekten durchgeführt wird, bestehen keine Residuen.

- Vorhofseptumdefekt (ASD)

Ein Vorhofseptumdefekt kommt bei 4 von 100.000 Neugeborenen vor (8). Man unterscheidet verschiedene Typen von Vorhofseptumdefekten: Den ASD, der einen Ostium primum Defekt beinhaltet, dem eine Störung bei der Bildung der Endokardkissen vorausging, in Abbildung 1 an der Nummer 3 lokalisiert. Weiters gibt es den ASD vom Secundum-Typ, bei dem ein Defekt des Ostium secundum vorliegt, vermutlich Folge einer zu starken Reabsorption des Septum primum, die Nummer 2 in der Abbildung. Und den ASD mit einem Defekt des Sinus Venosus, welcher oft mit Fehlmündung der Lungenvenen assoziiert ist, Nummer 1 in der Abbildung (9).



**Abbildung 1:** Typen und Lokalisationen von Vorhofseptumdefekten (6)

Kleine Defekte können sich im Kindesalter auch noch selbst verschließen. Nach einem Verschluss ist die Prognose sehr gut.

- Totale Lungenfehlmündung

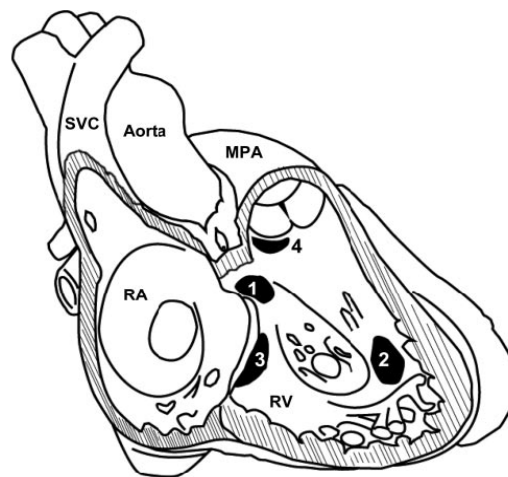
In diesem Fall münden alle Lungenvenen in den rechten Vorhof oder in ein venöses Gefäß, welches mit dem rechten Vorhof in Verbindung steht. Der Systemkreislauf besteht lediglich über einen Rechts-Links-Shunt über ein offenes Foramen ovale oder einen ASD. Partielle Lungenfehleimündungen finden übrigens vorwiegend auf suprakardialer oder kardialer Ebene statt. Anatomisch unterscheidet man Lungenvenenfehleimündungen vom suprakardialen Typ, vom kardialen Typ und vom infrakardialen Typ. Gemischte Formen sind selten. Beim suprakardialen Typ sammelt sich das Lungenvenenblut hinter dem linken Vorhof, fließt nach kranial über die V. verticalis in die

V. anonyma und von dort aus in die obere Hohlvene. Beim kardialen Typ münden die Lungenvenen in den rechten Vorhof oder in den Sinus coronarius. Beim infrakardialen Typ gelangt das Lungenvenenblut hinter dem linken Vorhof nach kaudal durch das Zwerchfell in die V. portae oder den Ductus venosus und von dort aus in die untere Hohlvene.

Die Prognose ist ohne Operation relativ ungünstig, besonders bei Formen mit Lungenvenenobstruktion und restriktivem ASD.

- Ventrikelseptumdefekt (VSD)

Der Ventrikelseptumdefekt macht 20% aller angeborenen Herzfehler aus und ist somit der Häufigste. Der Grund, warum gerade der VSD so oft vorkommt ist die Komplexität der embryonalen Entwicklung des Ventrikelseptums (10). Je nach Lage des Defekts unterscheidet man verschiedene Typen des VSD. Zum einen den perimembranösen Defekt, der 80% aller Ventrikelseptumdefekte ausmacht, in Abbildung 2 an der Nummer 1 lokalisiert, den muskulären Defekt, Nummer 2 der Abbildung 2, der zweithäufigste VSD. Es gibt noch weitere Typen, die seltener vorkommen und zum Teil auch mit anderen Herzfehlern wie beispielsweise einem ASD oder Klappeninsuffizienzen assoziiert sind (6).



**Abbildung 2:** Typen und Lokalisationen von Ventrikelseptumdefekten (6)

Die Prognose ist gut. Nach Operation ist die Lebenserwartung normal, außer bei großen Defekten, die nicht operativ saniert werden.

- Partiemer und kompletter arterioventrikuloseptaler Defekt (AVSD)

Beim partiellen AVSD besteht ein ASD in Ostium-primum-Position mit einer AV-Klappenmalformation bzw. Insuffizienz. Beim kompletten AVSD liegt zusätzlich ein Defekt im Inletbereich des Ventrikelseptums mit ausgeprägten AV-Klappeninsuffizienzen vor.

Je nachdem wie gut die Klappen rekonstruiert werden können, ist die Prognose besser oder schlechter. Manchmal kann eine Mitralinsuffizienz bestehen bleiben und einen Klappenersatz erfordern.

- Persistierendes Foramen Ovale

Das offene Foramen ovale ist Teil der normalen embryonalen Zirkulation. Normalerweise verschließt es sich sofort nach der Geburt, nachdem der Druck in der Lungenstrombahn akut angestiegen ist. Bei 20 – 25% der Menschen findet kein vollständiger Verschluss statt und das Foramen ovale lässt sich zumindest bei Provokation darstellen. Verschluss werden muss es nur in seltenen Fällen, allerdings kann ein PFO den Ausgangspunkt für Embolien liefern, weshalb eine strengere Prophylaxe notwendig sein kann (6).

### Vitien mit Rechtsherzobstruktion

- Valvuläre Pulmonalstenose

Darunter versteht man die Stenosierung der Pulmonalklappe. Eine isolierte Pulmonalklappenstenose macht 8 – 10% aller angeborener Herzfehler aus (11).

Die Langzeitprognose nach Therapie ist gut.

- Fallot-Tetralogie

Bei der Fallot-Tetralogie handelt es sich um eine Kombination aus verschiedenen Fehlbildungen, bestehend aus einer valvulären und/oder infundibulären Pulmonalstenose mit unterschiedlich ausgeprägter Hypoplasie der zentralen Pulmonalarterien, einer Hypertrophie des rechten Ventrikels, einem subaortalen Ventrikelseptumdefekt und einer über dem VSD reitender, dextro- und anteponierter Aorta. Es handelt sich dabei um den häufigsten komplexen angeborenen Herzfehler, erwachsene, unbehandelte Patienten findet man aber nur noch äußerst selten (12).

Was die Prognose betrifft, so kann ein postoperatives Residuum in Form einer Rest-Pulmonalstenose zurückbleiben. Auch eine Pulmonalinsuffizienz oder in seltenen Fällen ein kompletter AV-Block können zurückbleiben. Höhergradige ventrikuläre Arrhythmien können ebenfalls bestehen bleiben.

- Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt

Es handelt sich um einen kompletten Verschluss des rechtsventrikulären Ausflusstrakts durch Atresie der Pulmonalklappe oder Atresie bzw. Hyperplasie der zentralen Pulmonalarterien, einem subaortalen VSD und einer Lungenversorgung über einen offenen Ductus arteriosus oder systemikopulmonalen Anastomosen, vorwiegend aus der descendierenden Aorta.

Die Prognose ist von der Durchführbarkeit der korrigierenden Operation abhängig. Ist eine solche nicht möglich, ist die Lebenserwartung stark herabgesetzt.

- Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum

Diese Fehlbildung setzt sich zusammen aus der Atresie der Pulmonalklappe durch Verschmelzung der Kommissuren, jedoch mit intaktem Ventrikelseptum, einer Trikuspidalklappenatresie, einem offenen Foramen ovale oder Vorhofseptumdefekt und einem persistierenden Ductus arteriosus Botalli.

Die Prognose ist von der Beschaffenheit des rechten Ventrikels abhängig. Ist der rechte Ventrikel sehr hypoplastisch, ist die Erhaltung eines Zweikammernsystems nicht möglich.

- Trikuspidalatresie

Bei dieser Fehlbildung handelt es sich um eine komplette Unterbrechung der Konnektion zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel mit Ersatz der Trikuspidalklappe durch fibromuskuläres Gewebe. Die Einteilung erfolgt nach Lage der großen Gefäße, dem Vorhandensein eines VSD und dem Grad der Pulmonalarteriendurchblutung. Weiters bestehen ein Vorhofseptumdefekt oder offenes Foramen ovale und ein offener Ductus arteriosus und in seltenen Fällen eine Transpositionsstellung der großen Arterien.

Die 10-Jahre Überlebensrate nach Operation ist relativ günstig. Postoperative Komplikationen sind die Ausbildung von Ergüssen und atrialen Arrhythmien.

## Vitien mit Linksherzobstruktion

- Angeborene valvuläre Aortenstenose

Dabei handelt es sich um eine Stenosierung der Aortenklappe auf der Basis von Verwachsungen der Kommissuren mit verdickter Klappe. Die Häufigkeit liegt bei 3 – 8% aller angeborenen Herzfehler (13).

Was die Prognose betrifft, so kann im Spontanverlauf oder nach Ballondilatation eine Aorteninsuffizienz entstehen, was eine Klappenrekonstruktion notwendig machen kann. Bei hochgradig deformierten oder degenerierten Klappen ist ein Klappenersatz oft ebenfalls unumgänglich.

- Aortenisthmusstenose

Es handelt sich um eine Einengung der Aorta im Bereich des Isthmus aortae, der am Übergang des Aortenbogens zur Aorta descendens liegt. Man unterscheidet eine präduktale (infantile) von einer juxta- oder postduktalen (adulte) Form. Bei der infantilen Form ist die Einengung proximal der Einmündung des persistierenden Ductus Botalli, wobei durch einen Rechts-Links-Shunt die Versorgung der unteren Körperhälfte gewährleistet wird. Diese Form wird schon im Säuglingsalter klinisch relevant. Bei der adulten Form liegt die Verengung entweder auf Höhe des Ductus oder distal davon und wird erst zu einem späteren Zeitpunkt klinisch relevant.

Nach chirurgischer Sanierung ist die Prognose gut, allerdings sind regelmäßige Kontrollen wegen der Gefahr der Restenosierung notwendig. Findet die Operation erst nach dem Kindesalter statt kann eine arterielle Hypertonie bestehen bleiben, die medikamentös behandelt werden muss.

- Hypoplastisches Linksherzsyndrom

Das hypoplastische Linksherzsyndrom ist gekennzeichnet durch eine hochgradige Stenose oder Atresie der Mitral- und/oder Aortenklappe, eine ausgeprägte Hypoplasie des linken Ventrikels, oft in Kombination mit einer Endokardfibroelastose und einer Hypoplasie der ascendierenden Aorta und des Aortenbogens bis zur Einmündung des Ductus. Unbehandelt sterben die meisten Kinder, als Therapie sind drei Operationschritte (OP nach Norwood I und II, OP nach Fontan), eine Herztransplantation oder die Unterlassung aller Therapiemaßnahmen möglich, da eine korrigierende Operation in dem Sinn eigentlich nicht möglich ist.

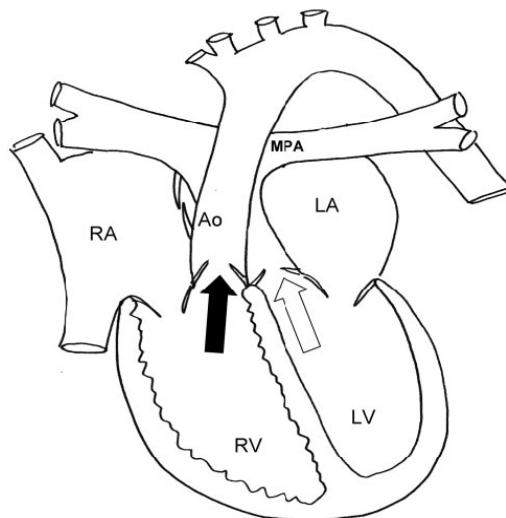
Selbst nach Durchführung der drei Operationsschritte ist die Prognose schlecht, weil die Herz-Kreislauf-Situation nach einigen Jahren wieder instabil wird. Oft kommen auch neurologische Symptome hinzu, was den Verlauf noch verschlechtert.

### Komplexe Vitien

- **Komplette Transposition der großen Arterien (D-TGA)**

Unter der D-TGA versteht man die Umkehr der großen Arterien in einem ansonsten normal entwickelten Herzen (14). Die Aorta erhält ihr Blut aus dem morphologisch rechten Ventrikel und die Pulmonalarterie aus dem linken Ventrikel (12). System- und Pulmonalkreislauf sind somit parallel geschaltet und Überleben ist nur durch zusätzliche Querverbindungen zwischen den beiden Kreisläufen möglich (Abbildung 3).

Unbehandelt ist die Prognose sehr schlecht, nach der arteriellen Umkehr-Operation ist die Langzeitprognose gut.



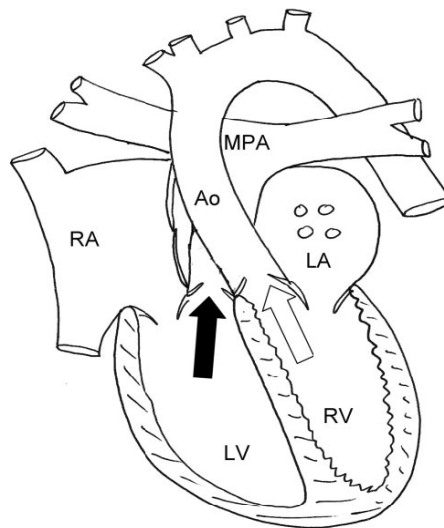
**Abbildung 3:** D-TGA (12)

- **Angeboren-korrigierte Transposition der großen Arterien (L-TGA)**

Diese Fehlbildung durch eine Störung der embryonalen Ventrikelfaltung zustande (15). Es besteht eine anatomische und funktionelle Ventrikelinversion – sprich der morphologisch rechte Ventrikel ist in den großen Kreislauf und der morphologisch linke Ventrikel in den kleinen Kreislauf integriert (Abbildung 4).

Die Prognose ist vom Vorhandensein zusätzlicher Strukturanomalien abhängig. Große Septumdefekte müssen verschlossen, ein AV-Block dritten Grades mit einem Schritt-

machen versorgt werden. Ob eine „double switch“ Operation die Prognose verbessert, ist noch nicht klar.



**Abbildung 4:** L-TGA (12)

- Truncus arteriosus communis

Hierbei entspringt nur ein großes arterielles Gefäß aus beiden Ventrikeln. Der Truncus reitet über einem hochgelegenen VSD und versorgt den systemischen, pulmonalen und Koronarkreislauf. Die Truncusklappe kann bis zu vierzipfelig angelegt sein. Je nach Abgangsmuster wird diese Fehlbildung in verschiedene Formen unterteilt.

Die Herzinsuffizienz muss erst medikamentös eingestellt werden, dann erfolgt die Korrekturoperation. Um irreversible Lungenschäden aufgrund der pulmonalen Mehrdurchblutung zu vermeiden, muss frühzeitig operiert werden (3, Seite 340 – 365).

### 1.1.3 Pränataldiagnostik

Laut aktuellem Mutter-Kind-Pass sind mehrere Untersuchungen von Mutter und Kind notwendig, um Anspruch auf das volle Kinderbetreuungsgeld zu haben. Diese Untersuchungen reichen bis zum 14. Lebensmonat des Kindes, wobei dann auch schon eine Augenuntersuchung miteingeschlossen ist. Ich möchte mich hier den Untersuchungen während der Schwangerschaft zuwenden, welche die werdenden Eltern auf eventuell vorhandene angeborene Fehlbildungen hinweisen können.

Die vorgesehenen Untersuchungen im Verlauf die Schwangerschaft, die übrigens auch von der Krankenkasse im Falle jeder Schwangerschaft bezahlt werden, sind Folgende:

- Eine Untersuchung der Schwangeren am Ende der 16. Schwangerschaftswoche, einschließlich Blutuntersuchung und Ultraschall.
- Eine Untersuchung der Schwangeren in der 17. bis 20. Schwangerschaftswoche, einschließlich internistischer Untersuchung, HIV-Status und OGTT.
- Eine Untersuchung in der 25. bis 28. Schwangerschaftswoche inklusive Blutuntersuchung.
- Eine Untersuchung in der 30. bis 34. Schwangerschaftswoche.
- Eine Untersuchung in der 35. bis 38. Schwangerschaftswoche.

Bezahlt werden auch noch weitere Ultraschalluntersuchungen, sowie Hüftultraschall- und andere Untersuchungen nach der Geburt des Kindes, allerdings bedeutet es für die Mutter keinen Verlust oder Teilverlust des Kinderbetreuungsgeldes mehr, wenn sie diese nicht durchführen lässt (16).

Eine Ultraschalluntersuchung ist die einzige Möglichkeit das sich entwickelnde Kind bildlich darzustellen, und dieses damit direkt nachzuweisen. 40 Tage nach der letzten Periode kann normalerweise die kindliche Herzaktion nachgewiesen werden und nach 50 Tagen sind erste Bewegungen sichtbar, wodurch die Vitalität des Embryos endgültig bestätigt wird (17), (18).

Die Ultraschallkontrollen zu den verschiedenen Zeitpunkten haben auch unterschiedliche Ziele – man prüft bestimmte Parameter, die über eine etwaige Fehlbildung oder im Idealfall eine problemlose Schwangerschaft Aufschluss geben können. Die erste Kontrolle findet im Normalfall schon früher statt, als sie vom Bundesministerium gefordert wird. Die meisten Schwangeren werden zwischen der 11. und 14. Schwangerschaftswoche mittels Ultraschall untersucht. Ziel dieser ersten Untersuchung ist es, folgende Dinge zu überprüfen:

- Nachweis bzw. Ausschluss von uterinen Fehlbildungen und/oder genitalen Tumoren bei der Mutter
- Wo hat die Implantation stattgefunden? Ausschluss einer Eileiterschwangerschaft!

- Wieviele Feten sind vorhanden? Handelt es sich um eine Mehrlings- oder Einlingschwangerschaft?
- Lebt der Fetus? (Vitalität)
- Gestationsalter anhand der Scheitel-Steiß-Länge
- Fetale Nackentransparenz – wenn die SSL zwischen 45 und 84 mm liegt
- Körpergestalt – Wie sind bis jetzt der Kopf, der Rumpf und die Extremitäten ausgebildet?

Die Kontrolle zwischen der 20. und 23. Woche soll Folgendes zeigen:

- Wie liegt der Fetus?
- Lebt der Fetus? Herzaktion?
- Die Menge des Fruchtwassers
- Plazenta – Lage und Beschaffenheit
- Biometrie und Morphologie des Feten

Selbstverständlich können auch bestimmte Ereignisse dazu führen, dass zusätzliche Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden müssen. Dazu gehören im ersten Trimenon vaginale Blutungen, Bauchschmerzen, Z. n. Eileiterschwangerschaft uvm. und im zweiten und dritten Trimenon vorzeitige Wehen, abnehmende Kindsbewegungen, Placenta praevia und so weiter (19). Mittels Ultraschall wird auch die Beurteilung der Nackentransparenz vorgenommen, die schon frühzeitig Hinweis auf Entwicklungsstörungen geben kann (20).

Das Basisrisiko ein Kind mit Fehlbildungen zur Welt zu bringen beträgt etwa 3%. Dieses Risiko, z. B. für die Geburt eines Kindes mit Chromosomenanomalie, kann mit Hilfe des mütterlichen Alters, biochemische Marker und Ultraschall-Markern individuell berechnet werden, damit die Mutter entscheiden kann, ob sie sich z. B. zusätzlich invasiven Untersuchungen unterziehen will, oder nicht. Als erstes wird das mütterliche Alter einbezogen, nachdem das Risiko für eine Trisomie mit dem Alter ansteigt. Auch das Wiederholungsrisiko ist nicht außer Acht zu lassen – nach einer vorangegangenen Schwangerschaft mit Trisomie 21 liegt das Risiko bei 1%. Weiters fließt in den Risikotest die Nackentransparenz im Ultraschall, das PAPP-A, das freie  $\beta$ -HCG und das Alpha-Fetoprotein mit ein. Die Nackentransparenz weist außerdem nicht nur auf eine Trisomie 21, sondern auch auf weitere Anomalien, vor allem auf angeborene Herzfehler hin. PAPP-A ist ein Plazentaprotein,

die Bedeutung ist nicht genau bekannt. Allerdings hat es nach der 14. Woche keine diagnostische Bedeutung mehr, je früher es bestimmt wird, desto genauer weist es auf eine Chromosomenaberration hin. HCG-Bestimmung ist zwischen der 10. und 20. Woche möglich, es ist bei Trisomie 21 erhöht, bei Trisomie 18 erniedrigt. Da bei Mehrlingsschwangerschaften das HCG sowieso erhöht ist, ist eine Bestimmung nicht sinnvoll. Alpha-Fetoprotein kommt im Serum des Feten vor und ist dem Albumin ähnlich. Normalerweise ist es im Blut der Mutter 1000 Mal niedriger, sollte es erhöht sein, kann das auf eine Spina bifida, andere Körperoberflächendefekte oder molige Triploidie hinweisen, sollte es erniedrigt sein, kann eine Trisomie 21 vorliegen. Besondere Bedeutung hat das Alpha-Fetoprotein im zweiten Trimenon als Hinweis auf einen Neuralrohrdefekt (21).

Spricht das Risiko dafür, und würde ein entsprechendes Ergebnis Konsequenzen für die werdende Mutter bezüglich des Schwangerschaftsverlaufs bedeuten, gibt es die Möglichkeit invasiver diagnostischer Verfahren. Meist denkt man schon an eine bestimmte Krankheit oder Fehlbildung, die nachgewiesen oder ausgeschlossen werden soll. Die Krankenkasse übernimmt die Kosten, wenn das Risiko hoch genug ist, wie beispielsweise bei einer 35jährigen Frau das Risiko ein Kind mit Trisomie 21 zur Welt zu bringen. Es stehen drei gängige Verfahren zur Verfügung:

- Die Chorionzottenbiopsie  
Sie wird ab der 10. bis 11. Woche durchgeführt und zur Bestimmung von Karyotyp und zur DNS-Diagnostik verwendet. Das Ergebnis steht nach drei Tagen bei einer Kurzzeitkultur und binnen 12 bis 14 Tagen bei einer Langzeitkultur fest.
- Die Amniozentese  
Diese Untersuchungsmethode wird ab der 15. Schwangerschaftswoche angewandt. Auch hier sind Karyotyp- und DNS-Diagnostik die durchgeführten Untersuchungen.
- Die Cordozentese  
Je nach Lage und Dicke der Nabelschnur wird diese Untersuchung ab der 18. oder 20. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Diese Untersuchungsmethode ist das Mittel der Wahl für Blutanalysen bei Infekten, Blutgruppeninkompatibilität oder wenn die Ursache für einen Hydrops bestimmt werden soll (22).

### 1.1.4 Medikamente in der Schwangerschaft

Ob ein Medikament schädigende Einflüsse auf das ungeborene Kind haben kann, wird normalerweise schon im Rahmen von Tierversuchen festgestellt, in dem Einflüsse auf das ungeborene Tier untersucht werden. Ob der erforderliche Dosisbereich jedoch beim Menschen teratogenes Potenzial hat, stellt sich manchmal auch erst nach der Zulassung heraus. Wilson hat 1977 sechs Regeln aufgestellt, ursprünglich für das Tierexperiment, welche die Arzneimittelwirkung auf das ungeborene Leben beschreiben sollen (23):

- Genotyp

Wie empfindlich ein Embryo gegenüber teratogenen Arzneimittelwirkungen ist, hängt von seinem Genotyp ab. Sprich – die Empfindlichkeit ist genetisch festgelegt. Liegt beispielsweise ein genetisch bedingter Mangel von Epoxidhydrolase vor, ist die Wahrscheinlichkeit größer, Fehlbildungen durch Phenytoin zu bewirken.

- Entwicklungsstadium

Eine große Rolle spielt das Entwicklungsstadium, in dem sich der Embryo gerade befindet. Die ersten zwei Wochen nach der Befruchtung bergen noch keine Gefahr für exogen verursachte Anomalien, weil das „Alles-oder-Nichts-Gesetz“ besagt, dass die bis dahin noch pluripotenten Zellen den Schaden entweder vollständig korrigieren, oder der Embryo abstirbt. Bei Medikamenteneinnahmen ist Vorsicht geboten, da eine längere Halbwertszeit bedeuten kann, dass der schädigende Effekt auch noch vorhanden ist, wenn der Embryo in die vulnerable Phase kommt. Die Sensibilität ist während der Organogenese gegenüber toxischen Einflüssen am größten. Während der Fetalphase reifen die angelegten Organe weiter und die Empfindlichkeit nimmt bis zur Geburt hin wieder ab.

- Wirkmechanismus

Unterschiedliche schädliche Einflüssen wirken über wenige Mechanismen auf die Frucht ein.

- Weiterentwicklung

Eine Schädigung des Embryos kann sich auf verschiedenen Art und Weise fortsetzen. Der Embryo kann sich normal weiterentwickeln, vor allem wenn die Einwirkung in der

„Alles-oder-Nichts-Phase“ stattfindet, er kann absterben, Fehl- und Missbildungen von Organen können vorkommen, sowie Wachstumshemmung, gestörte Organfunktionen oder auch Tumoren.

- Substanzeigenschaften

Wie Toxine den Embryo schädigen hängt davon ab, welche chemischen und physikalischen Eigenschaften die einwirkende teratogene Substanz aufweist.

- Dosis-Wirkungs-Beziehung

Es besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung. Ist die Dosis niedrig genug, geschieht keine nachhaltige Schädigung, sondern erst, wenn eine gewisse Schwellendosis überschritten ist, die für verschiedene Substanzen auch unterschiedlich ist (24, Seite 3 – 8)

Es gibt etliche Medikamente, denen teratogene Wirkung nachgewiesen wurde. Kein Medikament hat jemals wieder derart massive, überraschende Schädigung gebracht wie das heute allseits bekannte Contergan. Retinoide sind zwar ebenfalls höchst teratogen, allerdings war dies schon vor der Zulassung durch den Tierversuch bekannt. Embryoschädigende Wirkungen sind beispielsweise bei folgenden Medikamenten bekannt:

- Carbamazepin und Valproinsäure erhöhen besonders in Kombinationstherapie mit anderen Antikonvulsiva das Risiko von Spina bifida, Dysmorphien der Endphalangen, multiplen Fehlbildungen etc.
- Lithium erhöht die Gefahr von Herz- und Gefäßfehlbildungen.
- Phenytoin kann multiple Fehlbildungen bewirken.
- Retinoide bewirkt Ohr-, ZNS-, Herz-, Gefäß- und Skelettfehlbildungen, ebenso wie andere Vitamin A-Präparate.
- Thalidomid begünstigt Extremitätenfehlbildungen.
- Trimethadion kann multiple Fehlbildungen verursachen.

(24, Seite 16f).

## 1.2 Depression

### 1.2.1 Allgemeines

Das Bild einer Depression zeichnet sich durch verschiedene psychische und vegetative Symptome aus:

- Depressive Verstimmung
- Verlust von Freude und Interesse an Dingen, die bisher wichtig im Leben des Betroffenen waren
- Konzentrations- und Gedächtnisstörungen
- Denkhemmung, Verlangsamung, Gedankensperrung, Grübeln
- Psychomotorische Hemmung, Antriebslosigkeit, innere Unruhe (Agitiertheit)
- Körperliche Missempfindungen, Vitalstörungen
- Depressive Wahnideen in Form von Schuld- und Versündigungswahn, Verarmungswahn, Kleinheits- und Nichtigkeitswahn oder hypochondrischem Wahn
- Suizidgedanken oder Absichten
- Tagesschwankungen, vor allem in Form eines Morgenstiefs
- Ein- und Durchschlafstörungen mit morgendlichem zu frühen Erwachen
- Appetitverlust, Gewichtsverlust, Libidostörungen

Das Leitsymptom ist die depressive Verstimmung, was sich mit einem schweren Insuffizienzgefühl, Traurigkeit, Niedergeschlagenheit, Hoffnungslosigkeit, Verzweiflung und oft auch mit Verlust der emotionalen Schwingungsfähigkeit äußert. Die Betroffenen können sich über nichts mehr freuen oder Interesse für Dinge aufbringen, die früher vielleicht wichtig waren – das bezeichnet man als Anhedonie. Ebenso können Sympathiegefühle gegenüber engen Bezugspersonen verloren gehen – das nennt man Gefühl der Gefühllosigkeit. Den Patienten entgeht dieser Gefühlsverlust auch selbst nicht, sie leiden sehr darunter und fühlen sich schuldig. Die Trauergefühle können auch in Form von Schmerzen oder Druckgefühlen in Brust- oder Magengegend erlebt werden. Die meisten Depressiven leiden auch unter Angststörungen, meistens handelt es sich dabei um ungerichtete Ängste, Unsicherheiten oder Zukunftsängste.

Das Symptom der Denkhemmung äußert sich in einer Verlangsamung des Gedankenablaufs bzw. einer Gedankensperrung. In diesem Fall spricht man von einer formalen Denkstörung, sprich, inhaltlich ist alles noch nachvollziehbar, aber eben verlangsamt und die Gedanken kreisen ständig um das gleiche Thema. Die Konzentrations-, Aufmerksamkeits- und Merkfähigkeit sinken, was vor allem bei alten Patienten sogar eine Demenz vortäuschen kann – das wird auch als Pseudodemenz bezeichnet. Die inhaltliche Denkstörung grenzt sich dadurch ab, dass im Rahmen einer Depression Wahnideen entstehen können, man spricht dann von einer wahnhaften Depression. Worum sich die Wahnideen drehen hängt davon ab, worum sich die Depression dreht, das bezeichnet man auch als stimmungskongruenten Wahnideen. Meistens handelt es sich bei Wahnideen um die sogenannten Urängste des Menschen – Angst vor Armut, Gesundheitsverlust und Gefährdung des Seelenheils. Der Patient ist vom Realitätsgehalt seiner Überzeugung aber nicht abzubringen. Sehr häufig sind der Verarmungswahn, der Versündigungswahn, der hypochondrische Wahn und der Nichtigkeitswahn.

Wahrnehmungsstörungen können im Rahmen von akustischen Halluzinationen auftreten, was allerdings relativ selten ist. Es handelt sich dann außerdem auch nur um Pseudohalluzinationen, sprich der Patient weiß selbst, dass die akustischen Phänomene nicht wirklich vorhanden sind. Vorsicht ist allerdings geboten, wenn akustische Halluzinationen auftreten, weil psychotische Elemente die Suizidgefahr erhöhen.

Im Rahmen einer Depression findet man außerdem einen gehemmten Antrieb sowie eine gehemmte Psychomotorik, sowie vegetative Symptome wie Schlafstörungen und Appetitmangel. Auch Suizidideen treten häufig auf, 15% aller depressiven Patienten, die mindestens einmal deswegen stationär behandelt wurden, versterben im Nachhinein durch Suizid. Eine Abklärung von eventuell vorhandenen Suizidgedanken ist daher immer zwingend erforderlich (25, Seite 152 – 156).

Man unterscheidet Unterformen der primären depressiven Störungen, welche in Tabelle 1, laut ICD 10, dargestellt sind:

<b>Psychogene Depression</b>	<b>Endogene Depression</b>	<b>Somatogene Depression</b>
<b>Reaktive Depression</b> Durch ein einziges äußeres schlimmes Ereignis aufgelöst wie der Verlust eines Partners oder der Tod eines engen Familienmitglieds.	<b>Spätdepression</b> Tritt erst nach dem 45. Lebensjahr auf und äußert sich durch körperbezogenes Klagen, Ängsten vor Krankheiten, Pseudodemenz oder Wahnideen. Sie dauert länger als andere depressive Episoden und die Selbstmordgefahr ist größer.	<b>Organische Depression</b> Folge von Hirnerkrankungen wie Tumoren oder anderem.
<b>Neurotische Depression</b> Frühkindliche Traumata wurden verdrängt und nun durch ein aktuelles Ereignis reaktiviert.	<b>Monopolare Depression</b> Es besteht kein äußerer Anlass. Die Symptome sind ein Gefühl der Gefühllosigkeit, Schlafstörungen, frühes Erwachen, Tagesschwankungen (Morgentief), Losigkeits-Syndrom, fehlende Schwingungsfähigkeit, Libido- und Appetitverlust, vegetative und kognitive Störungen, Angst, produktive Symptome und starke Suizidneigung.	<b>Symptomatische Depression</b> Aufgrund einer körperlichen Krankheit, allerdings nicht durch eine Hirnkrankheit bedingt. Häufig auftretend bei Infektionskrankheiten, perniziöser Anämie, Morbus Cushing, Karzinomen etc.
<b>Erschöpfungsdepression</b> Aufgrund von beruflicher Überforderung. Tritt häufig bei sensiblen und zugleich sehr ehrgeizigen Personen auf.	<b>Zyklische Depression</b> Depressive und manische Phasen wechseln sich ab.	<b>Pharmakogene Depression</b> Durch bestimmte Arzneimittel ausgelöst wie beispielsweise Antihypertensiva, Glukokortikoide etc.

**Tabelle 1: Unterformen depressiver Störungen**

Zu 65% beobachtet man rein depressive Episoden, bei ca. 30% der affektiven Störungen allerdings bipolare Verläufe mit manischen Episoden. Die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit einmal in seinem Leben an einer unipolaren depressiven Episode zu erkranken liegt bei 17% (26, Seite 326f). Depressionen können auch nach anderen Gesichtspunkten unterteilt werden, wobei man Untertypen wie die gehemmte Depression kennt, wo Psychomotorik und Aktivität extrem reduziert sind, die agitierte Depression, bei der die Patienten ausgesprochen getrieben sind oder die larvierte Depression, bei der körperliche Beschwerden und überhaupt keine oder wenig depressive Verstimmung angegeben werden (27) (87).

### 1.2.2 Depression in der Schwangerschaft

Die amerikanische Vereinigung für Psychiatrie hat gemeinsam mit der amerikanischen Akademie für Geburtshilfe und Gynäkologie einen Bericht über das Management bei depressiven Schwangeren veröffentlicht (28). 14 – 23% aller Frauen leiden im Laufe ihrer

Schwangerschaft zu irgendeinem Zeitpunkt an Depressionen, ohne hierbei zwischen leichten und schweren Formen zu unterscheiden, die Rate der schweren depressiven Störungen wurde mit 12,7% angegeben (29). Depressionen selbst konnten nicht mit angeborenen Fehlbildungen in Zusammenhang gebracht werden, allerdings hatten Kinder von depressiven Müttern ein erhöhtes Risiko für Reizbarkeit, verminderte Aktivität und verminderte Mimik, im Vergleich zu Kindern von nicht depressiven Frauen. Das könnte darauf hinweisen, dass auch andere genetische oder geburtliche Faktoren Einfluss auf das kindliche Verhalten nehmen könnten, als das Vorhandensein von Depressionen während der Schwangerschaft. In kleineren Studien wurde auch gezeigt, dass Kinder von depressiven Müttern ein ähnliches hormonelles Profil aufwiesen, wie ihre Mütter, sprich einen erhöhten Cortisolspiegel, erniedrigtes peripheres Dopamin und Serotonin. (30).

Laut gynäkologischer Expertenmeinung, eingeholt von Frau Dr. Rosemarie Sattler, Oberärztin an der Gynäkologie am LKH Hartberg, werden in Österreich in der Praxis SSRIs bei Eintritt einer Schwangerschaft nicht abgesetzt, weil das Wiederauftreten einer schweren depressiven Symptomatik als bedeutend problematischer eingestuft wird, als die Möglichkeit einer teratogenen Nebenwirkung von SSRIs. SSRIs sind das Mittel der Wahl während der Schwangerschaft und werden als relativ ungefährlich für das ungeborene Kind angesehen. (31).

### **1.2.3 Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten**

Selbstverständlich besteht die Therapie psychischer Störungen und insbesondere von Depressionen nicht nur aus Medikamenten. Die drei Säulen der Therapie müssen sich auf einer funktionierenden Arzt-Patient-Beziehung aufbauen und bestehen aus der Pharmakotherapie, der Psychotherapie und der Soziotherapie (27). Allerdings wollen wir uns auf die medikamentöse Therapie konzentrieren und diese genauer beleuchten. Tabelle 2 zeigt die wichtigsten Wirkstoffklassen.

Wirkstoffklassen	Wirkmechanismus	Wirkung und Sonstiges
<b>SSRI</b> Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (Citalopram, Paroxetin, Fluoxetin)	Hemmen selektiv die Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt. Die Noradrenalin-Aufnahme wird nicht beeinflusst.	Psychomotorisch aktivierend Mittel erster Wahl wegen guten Verträglich und geringer kardialer Nebenwirkungen
<b>SSNRI</b> Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (Venlafaxin)	Hemmen sowohl die Serotonin-, als auch die Noradrenalin-Wiederaufnahme. Die Hemmung von Noradrenalin wird erst bei höheren Dosen erreicht.	Psychomotorisch aktivierend
<b>SNRI</b> Selektive Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (Reboxetin)	Hemmen selektiv die Wiederaufnahme von Noradrenalin. Die Serotonin-Aufnahme wird kaum beeinflusst.	Psychomotorisch aktivierend
<b>Tri- und tetrazyklische Antidepressiva</b> (Imipramin, Amitryptilin, Maprotilin)	Hemmen stärker die präsynaptische Serotonin- oder Noradrenalin-Wiederaufnahme, bzw. beide. Sie binden an sehr vielen Rezeptoren, was die Nebenwirkungen bedingt.	Psychomotorisch sedierend oder neutral
<b>MAO-Hemmer</b> (Tranlycypromin, Moclobemid)	Hemmen die oxidative Desaminierung von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin. Man unterscheidet reversible und irreversible MAO-Hemmer.	Psychomotorisch aktivierend Gut bei Therapieresistenz und Depressionen mit atypischer Symptomatik wie Hypersomnie, Gewichtszunahme oder Angstsymptomen.

**Tabelle 2: Die wichtigsten Antidepressiva (25, 26, Seite 102 – 106, Seite 53 – 56)**

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer werden recht gut vertragen, vor allem im Vergleich zu klassischen Antidepressiva (tri- und tetrazyklische, MAO-Hemmer), was sie zum Mittel erster Wahl bei der Behandlung depressiver Episoden gemacht hat. Besonders zu Beginn können allerdings Unruhe, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Weitere Nebenwirkungen sind sexuelle Funktionsstörungen und Schlafstörungen, was die Kombination mit einem sedierenden Medikament erforderlich machen kann.

Die dualen Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer gleichen sich vom Nebenwirkungsprofil her ziemlich den SSRIs, allerdings können Blutdruckerhöhungen hinzukommen.

Bei den selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern liegen die adrenergen Wirkungen im Vordergrund, ebenso wie die Nebenwirkungen. Besonders am Anfang der Therapie

können orthostatische Probleme auftreten, weiters Schlafstörungen, Mundtrockenheit, Verstopfung, Miktionsstörungen und Tachykardien (25, Seite 55f).

Die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva weisen meist ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil auf, da sie an sehr viele Rezeptoren binden. Zum Teil sind diese Nebenwirkungen sogar erwünscht, wie beispielsweise die Sedierung, meistens allerdings unerwünscht. Die Nebenwirkungen werden in anticholinerge Nebenwirkungen, antiadrenerge Nebenwirkungen und antihistaminerge Nebenwirkungen eingeteilt (siehe Tabelle 3).

Art der Nebenwirkung	Grund	Auswirkungen
Anticholinerge Nebenwirkungen	Die Blockade muskarinischer Acetylcholinrezeptoren.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mundtrockenheit</li> <li>• Obstipation</li> <li>• Miktionsbeschwerden</li> <li>• Sinustachykardie</li> <li>• Akkomodationsstörungen</li> </ul>
Antiadrenerge Nebenwirkungen	Die Blockade Alpha 1-adrenerger Rezeptoren.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotonie</li> <li>• Orthostatische Dysregulation</li> <li>• Reflektorische Tachykardien</li> <li>• Arrhythmien</li> <li>• Palpitationen</li> <li>• Schwitzen</li> </ul>
Antihistaminerge Nebenwirkungen	Die Blockade von Histamin-1-Rezeptoren.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Müdigkeit</li> <li>• Gewichtszunahme</li> </ul>
Weitere Nebenwirkungen		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Überleitungsstörungen am Herzen</li> <li>• Myoklonien</li> <li>• allergische Exantheme</li> </ul>
Seltene ernste Nebenwirkungen		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krampfanfälle</li> <li>• Anticholinerge Delirien</li> <li>• Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion</li> <li>• Blutbildveränderungen und cholestatische Hepatose</li> <li>• Paralytischer Ileus</li> <li>• Kardiomyopathien</li> </ul>

**Tabelle 3: Nebenwirkungen tri- und tetrazyklischer Antidepressiva (25, Seite 53f)**

Die Kontraindikationen für tri- und tetrazyklische Antidepressiva sind:

- Engwinkelglaukom
- Prostatahypertrophie
- Delirien

- paralytischer Ileus
  - Pylorusstenose
  - kardiovaskuläre Erkrankungen
  - epileptische Anfälle
  - eventuell hohes Alter und dementielles Zustandsbild
- (26, Seite 110)

Die wichtigsten Nebenwirkungen von MAO-Hemmern:

- orthostatische Regulationsstörungen
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- hypertone Blutdruckkrisen (besonders bei gemeinsamem Konsum von tyraminhaltigen Lebensmitteln)
- Unruhe- und Erregungszustände
- Senkung der Krampfschwelle
- bei einer Kombination mit Clomipramin, SSRIs oder SNRIs die Gefahr eines serotonergen Syndroms! – Daher kontraindiziert!

Bei Moclobemid treten weniger Nebenwirkungen auf, weil nur MAO-A gehemmt wird und das nur reversibel. Diät- und Kombinationsvorschriften mit anderen Medikamenten sind daher nicht wichtig (2, Seite 54f).

## 2 Material und Methoden

Im Vorfeld wurde bereits auf Herzentwicklung, angeborene Herzfehler, Depressionen, sowie solche während der Schwangerschaft und teratogene Effekte von Medikamenten bei Einnahme während einer Schwangerschaft, eingegangen. Im weiteren Verlauf beschäftigt sich diese Arbeit zum Einen damit, eine Verbindung zwischen dem Antidepressivum Paroxetin, sowie zum Teil auch anderen SSRIs, und angeborenen Herzfehlern und anderen teratogenen Effekten und peri- und postnatalen Komplikationen herzustellen. Zu diesem Zwecke wurden aktuelle Studien herangezogen, in denen der Zusammenhang zwischen Paroxetin und angeborenen Herzfehlern beleuchtet wird, aber auch das teratogene Potenzial von anderen SSRIs. Diese Artikel fand ich zum Großteil im PubMed unter den Suchbegriffen „depression AND pregnancy“, „paroxetine AND birth defects“, „ssri AND pregnancy“ etc. Außerdem habe ich die Meinung einer Gynäkologin eingeholt, die Erfahrung im Umgang mit depressiven Schwangeren hat.

Der zweite Teil der Arbeit befasst sich mit einem aktuellen Gerichtsurteil aus den USA. Eine junge Frau reichte Klage gegen den Pharmakonzern GlaxoSmithKline ein, welcher „Paxil“ – der Handelsname von Paroxetin in den USA – produzierte, nachdem ihr Baby mit einem schweren angeborenen Herzfehler zur Welt kam und sie während der Schwangerschaft „Paxil“ eingenommen hatte. Wäre so eine Klage auch in Österreich möglich, sofern der verschreibende Arzt seine Aufklärungspflicht vernachlässigt und die Schwangere nicht auf die Möglichkeit der Erhöhung der Rate der angeborenen Herzfehler hingewiesen hat? Diesbezüglich soll die rechtliche Situation in Österreich mithilfe von Literatur und Expertenmeinungen geklärt werden. Um dies durchzuführen habe ich mich nicht nur in juristische Fachliteratur eingearbeitet, sondern auch mehrere Juristen aus verschiedenen Arbeitsbereichen befragt.

## 3 Resultate

### 3.1 Der Fall Lyam Kilker

Im Oktober 2009 wurde der Pharmakonzern GlaxoSmithKline P. L. C. von einem Schwurgericht in Philadelphia dazu verurteilt, 2,5 Millionen Dollar Schadenersatz zu bezahlen. Das Gericht war zu der Überzeugung gelangt, dass das Medikament „Paxil“, mit dem Wirkstoff Paroxetin, welches von der besagten Firma auf den Markt gebracht worden war, den schweren Herzfehler eines 3jährigen Jungen verursacht hätte. Das gefällte Urteil war das erste von 600 Fällen, bei denen zur Debatte steht, dass GlaxoSmithKline davon gewusst hätte, dass Paxil Herzfehler bei ungeborenen Kinder verursachen kann und diese Information absichtlich zurückgehalten hätte, um finanzielle Verluste zu vermeiden.

Im Jahre 1992 wurde in den USA das Medikament „Paxil“, mit dem Wirkstoff Paroxetin zur Behandlung von Depressionen auf dem Markt zugelassen. Es wurde und wird von der Firma GlaxoSmithKline vertrieben, welche ihren Sitz in London hat, einen Großteil ihrer Geschäfte allerdings in der Region um Philadelphia abwickelt. In den Jahren seit seiner Einführung brachte Paxil 942 Millionen Dollar für GSK ein, das entspricht 2,1% des Betriebseinkommens. Dem Konzern wird nun unterstellt, über die teratogenen Einflüsse von Paxil Bescheid gewusst und diese bewusst verheimlicht zu haben, um keine Gewinneinbußen verzeichnen zu müssen.

Michelle David, eine 28jährige Frau, hat während ihrer Schwangerschaft Paxil eingenommen. Ihr Sohn Lyam Kilker kam mit einem lebensbedrohlichen Herzfehler zur Welt. Monatlang musste er nach der Geburt im Krankenhaus bleiben, bis die Ärzte sein Herz soweit stabilisiert hatten, dass er nach Hause entlassen werden konnte. Kontinuierliche medizinische Betreuung wird Lyam sein ganzes weiteres Leben lang benötigen. Michelle David ist überzeugt davon, dass in ihrer gesamten Verwandtschaft noch niemals Herzfehler bei Babys aufgetreten wären. Nach der Geburt von Lyam hätte sie sich gefragt, was sie während ihrer Schwangerschaft anders gemacht hätte, als die übrigen Frauen in ihrer Familie, deren Babys gesund zur Welt kamen. Die junge Mutter und ihre Anwälte, Sean Tracey aus Houston und Jamie Sheller aus Philadelphia von der Firma Sheller P. C., forderten 1,2 Millionen Dollar von GSK für die Behandlungskosten der Vergangenheit und Zukunft für Ly-

am, welche durch den schweren Herzfehler verursacht werden. Sie argumentierten damit, dass Glaxo absichtlich Informationen über die fruchtschädigende Wirkung von Paroxetin zurückgehalten hätte. Die Firma hätte darüber hinaus verabsäumt genauer auf diese mögliche Nebenwirkung in weiteren Studien einzugehen.

Die Geschworenen berieten sich sieben Stunden lang über zwei Tage, bevor sie mit einem Urteil zurückkamen und es lautete zehn zu zwei gegen GSK. David sollte für ihren Verlust entschädigt werden und zwar mit mehr als der doppelten Summe, die sie und ihre Anwälte gefordert hatten. Glaxo hätte die Konsumenten und die verschreibenden Ärzte warnen müssen, dass Paxil angeborene Herzfehler verursachen kann und dieser Pflicht wäre der Pharmakonzern nicht nachgekommen, um die Gewinne nicht zu verschlechtern, argumentierte das Gericht.

Glaxo gab folgendes Statement ab: „Wir sympathisieren mit Lyam Kilker und seiner Familie. Allerdings fehlt der wissenschaftliche Beweis dafür, dass unser Medikament Paxil, eingenommen während der Schwangerschaft, seinen Zustand verursacht hat. Bedauerlicherweise treten in drei bis fünf Prozent der Lebendgeburten angeborene Geburtsfehler auf, unabhängig von der Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft. Dennoch werden wir weitere Studien bezüglich der Nebenwirkungen von Paxil durchführen.“

Der Prozess löste in Medizinerkreisen Diskussionen darüber aus, wie Depressionen bei schwangeren Frauen adäquat zu behandeln wären. Bereits im August kam ein Bericht von der American Psychiatric Association und vom American College of Obstetricians and Gynecologists heraus (28), der besagte, schwangere Frauen sollten bei leichten bis mittelgradigen Depressionen auf jeden Fall Psychotherapie gegenüber medikamentöser Therapie bevorzugen. Frauen mit mittelschwerer bis schwerer depressiven Symptomatik sollten eher bei ihren Medikamenten bleiben, bei Frauen mit einer milden Depression wäre dieser Frage schwerer zu beantworten, weil der Benefit vermutlich nicht das Risiko überwiegen würde. Einigen Antidepressiva werden verschiedene Komplikationen oder zumindest deren Begünstigung vorgeworfen, wie beispielsweise der pulmonale Hypertonus, bei dem es sich allerdings vermutlich um eine äußerst seltene Maximalvariante der Adaptationsstörungen handelt und der Zusammenhang mit SSRI-Einnahme möglich, jedoch nicht gesichert ist.

Als Paxil zugelassen wurde, klassifizierte es die U. S. Food and Drug Administration als Medikament ohne bekannte Verbindung mit Geburtsfehlern. Bereits 2005 wurde es neu klassifiziert, als ein Medikament mit möglichen Risiken für menschliche Feten, allerdings läge es weiterhin im Ermessen des verordnenden Arztes, ob der Nutzen das Risiko überwiegt, wenn es in der Schwangerschaft eingenommen wird. Paroxetin wurde eindeutig mehr teratogenes Risiko zugesprochen, als allen anderen SSRIs.

(32)

### **3.2 Antidepressive Behandlung und mögliche teratogene Effekte**

Etwa 80% aller schwangeren Frauen nehmen während Schwangerschaft ein Medikament ein, und sei es auch nur ein Mal, ausgenommen sind Vitaminpräparate (33), daher ist es bei Frauen, die verschiedene Medikamente im Laufe ihrer Schwangerschaft eingenommen haben, nicht einfach herauszufinden, welcher Effekt durch welches Medikament verursacht worden ist. Annähernd 13% aller Frauen nehmen im Laufe ihrer Schwangerschaft ein Antidepressivum ein, diese Zahl hat sich in den letzten zehn Jahren verdoppelt (34). Erschwerend kommt noch hinzu, dass schwangere Frauen, die sich im Laufe ihrer Schwangerschaft einer antidepressiven medikamentösen Behandlung unterziehen, auch noch eher dazu tendieren weitere verschreibungspflichtige Medikamente einzunehmen (35).

Zweifellos steht fest, dass Depressionen, Antidepressiva und der Lebensstil schwangerer Frauen Einfluss auf den Gesundheitszustand eines Neugeborenen nehmen können (36). In den USA hat sich zwischen 1998 und 2004 die Zahl der Frauen, die während ihrer Schwangerschaft ein Antidepressivum einnahmen, vervielfacht (37), weshalb die Frage nach Nebenwirkungen und teratogenen Einflüssen immer wichtiger wird. Sicher ist nach momentanem Wissensstand noch nicht, ob die Behandlung einer Depression mit SSRIs während der Schwangerschaft völlig unbedenklich ist, es bestehen Zweifel, sicher ist jedoch, dass eine Depression selbst sehr ernste Auswirkungen haben und die Sterblichkeit der werdenden Mütter steigern kann (38). In vielen Ländern werden SSRIs seit Anfang der Neunziger Jahre bevorzugt zur Behandlung von Depressionen während der Schwangerschaft eingesetzt (39).

Unter Frühgeburtlichkeit versteht man jede Schwangerschaft, die vor der 37. Schwangerschaftswoche endet, was in den USA bei 12,7% aller Schwangerschaften der Fall ist und somit den wichtigsten Faktor im Rahmen der Sterblichkeit bei Neugeborenen darstellt. Daher ist es von Interesse festzustellen, ob Antidepressiva eventuell dieses Risiko erhöhen, nachdem es sich um eine derartig häufig verschriebene Medikamentengruppe handelt (40). Es gab sowohl Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antidepressiva während der Schwangerschaft und Frühgeburtlichkeit feststellten, als auch solche, die dies nicht taten. Bei ersteren konnte jedoch gezeigt werden, dass der Einfluss auf die Schwangerschaftsdauer sehr stark von der Behandlungsdauer während der Schwanger-

schaft abhängig scheint – bei einer Behandlungszeit von weniger als einer Woche war der Effekt nahezu vernachlässigbar (41), (42), (43), (44).

Im Rahmen einer Studie konnte festgestellt werden, dass die Abortrate bei Frauen unter antidepressiver Therapie 12,4% betrug, während bei den nicht-exponierten Frauen nur 8,7% betroffen waren (45). Auch weitere Studien wurden veröffentlicht, allerdings wären Studien notwendig, die auch andere wichtige Faktoren miteinschließen, insbesondere das Alter, welche die Abortrate beeinflussen können. Erst dann könnte ein Zusammenhang zwischen antidepressiver Behandlung und Fehlgeburten als gesichert gelten (28).

### 3.2.1 Paroxetin und angeborene Herzfehler

Paroxetin, in Österreich unter dem Handelsnamen Seroxat erhältlich, gehört zur mittlerweile großen und beliebten Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. In der Packungsbeilage von Seroxat ist zu lesen, dass bei Eintritt bzw. Planung einer Schwangerschaft sofort der behandelnde Arzt aufzusuchen ist, um zu entscheiden, ob die Behandlung mit Seroxat fortzuführen ist, da einige Studien auf ein erhöhtes Risiko für Herzfehlbildungen hinweisen. Das Risiko wird mit unter 2% angegeben, im Gegensatz zu 1% in der Normalbevölkerung (46). Der Neurotransmitter Serotonin spielt eine Rolle in der kardialen Entwicklung während der Endokardkissenbildung und die Blockade der Serotoninaufnahme könnte das Wachstum der kardialen Zellen hemmen (47), (48).

Studie	Hinweis auf Zusammenhang	Sonstiges
<b>Wilton 1998</b> The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England	Nein	Prospektiv
<b>Kulin 1998</b> Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study	Nein	Prospektiv
<b>Ericson 1999</b> Delivery outcome after the use of antidepressant in early pregnancy	Nein	Prospektiv
<b>Simon 2002</b> Outcomes of prenatal antidepressant exposure	Nein	Prospektiv
<b>Diav-Citrin 2002</b> Pregnancy outcome after gestational exposure to paroxetine: a prospective controlled cohort study	Nein	Prospektiv

<b>Hendrick 2003</b> Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication	Nein	Retrospektiv
<b>Hendrick 2003</b> Placenta passage of antidepressant medication	Nein	Messung der Konzentration von SSRI-Bestandteilen und Metaboliten im Nabelschnurblut von 38 Frauen, die während ihrer Schwangerschaft SSRIs einnahmen
<b>Malm 2005</b> Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy	Nein	Retrospektiv
<b>GSK Clinical Trial Register 2005</b>	Ja	
<b>Diav-Citrin 2005</b> Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study	Ja	Prospektiv
<b>Wogelius 2006</b> Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations	Ja	Retrospektiv
<b>Kallen 2006</b> Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect	Ja	
<b>Källen 2007</b> Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations	Ja	
<b>Berard 2007</b> First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage	Ja	Retrospektiv
<b>Alwan 2007</b> Use of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects	Ja	
<b>GSK Clinical Trial Register 2007</b>	Ja	
<b>Louik 2007</b> First trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects	Ja, mit Sertralin	Retrospektiv
<b>Diav-Citrin 2008</b> Paroxetine and Fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicenter, controlled, observational study	Ja, mit Fluoxetin	Prospektiv
<b>Einarson 2008</b> Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy	Nein	Retrospektiv
<b>Oberlander 2009</b> Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepin using population-based health data	Ja, in Kombination mit Benzodiazepinen	Retrospektiv

<b>Pedersen 2009</b> Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study	Nein	Prospektiv
<b>Merlob 2009</b> Are selective serotonin reuptake inhibitors cardiac teratogens? Echocardiographic screening of newborns with persistent heart murmur	Ja	Prospektiv
<b>Einarson 2009</b> Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy: results of a large prospective cohort study	Nein	Prospektiv
<b>Yonkers 2009</b> The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists	Ja, bei Kombination mehrerer SSRIs	Retrospektiv

**Tabelle 4: Studienübersicht**

Erste Studien zur SSRI-Einnahme in der Schwangerschaft tendierten in eine sehr positive Richtung und die Ergebnisse erschienen beruhigend bezüglich des teratogenen Risikos (49), (50), (51), (52), (53), (42), (54). Andere Studienergebnisse suggerieren, dass Paroxetin das Risiko kardialer Fehlbildungen steigern könnte (55), (56), (35), (57), (58), (59), (60). Manche dieser Studien sind jedoch retrospektiv und eingeschränkt beurteilbar, weshalb ihre Ergebnisse nicht bedenkenlos anerkannt werden können. GlaxoSmithKline, der betroffene Pharmakonzern im Fall Lyam Kilker, änderte im September 2005 die Bewertung des Medikaments „Paxil“, mit dem Wirkstoff Paroxetin, bezüglich der Sicherheit während der Schwangerschaft und es wurde auf die Möglichkeit einer Erhöhung kardialer Fehlbildungen hingewiesen (61). Im Dezember 2005 wurde Paroxetin in das Level D bezüglich der Warnungen bei Einnahme während Schwangerschaften eingeteilt. Das bedeutet, dass es bereits Studienergebnisse bezüglich nachgewiesener teratogener Wirkungen gibt, dass der Nutzen allerdings unter bestimmten Umständen das Risiko überwiegt (62).

Nach Veröffentlichung der Studie des Pharmakonzerns GlaxoSmithKline, die besagte, dass die Prävalenz für Fehlbildungen bei Paroxetineinnahme 4% beträgt, 2% für kardiovaskuläre Malformationen (63), reagierten viele schwangere Frauen unter SSRI-Behandlung mit Unsicherheit. Im Journal Canadian Family Physician werden die Frauen jedoch mehr oder weniger beruhigt. Es wird darauf hingewiesen, dass die neue Warnung von GSK lediglich auf wenig aussagekräftige Datenerhebungen basiert und zwei bereits veröffentlichte Stu-

dien, die einen Zusammenhang nicht bestätigen, ignoriert wurden. Das Risiko wird in diesem Bericht als, wenn überhaupt vorhanden, als minimal eingestuft und es wird darauf hingewiesen, dass sich die ohnehin sehr häufig vorkommenden Ventrikelseptumdefekte in vielen Fällen von selbst verschließen. Auf der anderen Seite wird darauf hingewiesen, dass eine fehlende Behandlung bei einer schweren Depression ernste Folgen für Mutter und Kind haben könnte (64).

Sowohl etablierte Studien sowie zwei Kohortenstudien fanden keine Erhöhung der Herzfehlerrate bei der Einnahme von SSRIs während der Schwangerschaft (35), (54), (60), (58). Andererseits zeigten andere Studien, dass die Einnahme von Paroxetin während der Schwangerschaft, verglichen mit Frauen ohne antidepressive medikamentöse Behandlung, während der ersten drei Schwangerschaftsmonate ein höheres Risiko für angeborene Herzfehler zur Folge hatte (35), (56), (65). Allerdings widersprechen diese Ergebnisse anderen Studien, die diesen Zusammenhang nicht beobachten konnten (60), (58). Es wurde ein Versuch unternommen im Rahmen einer Studie in die 1170 Frauen inkludiert waren, die in ihrer Frühschwangerschaft Paroxetin einnahmen, doch es schlug fehl einen Zusammenhang herzustellen, weshalb nach wie vor Zweifel daran bestehen (66). Zusätzlich ist zu erwähnen, dass bei den meisten Studien alle Fehlbildungen miteinbezogen wurden, unabhängig von deren klinischer Relevanz.

2007 wurde eine Studie veröffentlicht, die besagt, dass Paroxetin durchaus einen Effekt auf das Risiko angeborener Herzfehler hat, allerdings erst ab einer entsprechenden Dosis (57). Zwischen 1997 und 2003 wurden Daten in Quebec gesammelt, wobei die Frauen auch bestimmte Kriterien erfüllen mussten. Sie mussten unter anderem zwischen 15 und 45 Jahre alt sein, durften während des ersten Trimesters ihrer Schwangerschaft nur eine Art von Antidepressivum einnehmen und mussten ihre Schwangerschaft mit einer Lebendgeburt abschließen. Verglichen wurde eine Gruppe, die während des ersten Trimesters mit Paroxetin behandelt wurde mit einer Gruppe, die ein anderes SSRI einnahm und einer Gruppe, die eine andere Art von Antidepressivum einnahm. Verglichen wurde dies mit einer Kontrollgruppe, die keiner antidepressiven Behandlung bedurften. Insgesamt wurden 1403 Frauen mit ihren Kindern untersucht, die ein Antidepressivum einnahmen – 39% Paroxetin, 31% ein anderes SSRI und 30% ein anderes Antidepressivum. In 101 Fällen traten schwere angeborene Fehlbildungen auf, bei 24 waren diese kardialen Ursprungs. Die Rate angeborener Fehlbildungen betrug 8% in der Paroxetin-Gruppe, 6% in der Gruppe der an-

deren SSRIs und 6% in der Gruppe der anderen Antidepressiva. Die Rate der Herzfehlbildungen betrug 2% - 1% - 1%. Übrigens waren alle Herzfehlbildungen isoliert – sprich, es wurden keine schweren kombinierten Fehlbildungen gefunden. Die Studie zeigte darüber hinaus, dass die Dosis einen Einfluss hatte. Erst ab einer durchschnittlichen Tagesdosis von über 25 mg wurde die Erhöhung des Risikos signifikant. Von der Studie ausgeschlossen waren Frauen mit Diabetes bzw. Schwangerschaftsdiabetes, solche, die während des zweiten und/oder dritten Trimesters Paroxetin einnahmen oder mehrere verschiedene Antidepressiva während des ersten Trimesters. Nicht außer Acht gelassen werden darf aber, dass sich Frauen die Antidepressiva einnehmen von Frauen, die dies nicht tun, in Bezug auf Lebensstil, Comorbiditäten wie Ess- und Angststörungen und sozialem ökonomischem Status unterscheiden, was ebenfalls einen Einfluss auf das ungeborene Kind und seine Organsysteme haben könnte. Diese Faktoren ließen sich bisher in keiner Studie gänzlich ausschalten (67).

2008 wurden die Ergebnisse einer prospektiven Studie veröffentlicht, in der drei Gruppen von schwangeren Frauen in drei verschiedenen Zentren in Jerusalem, Padua und Berlin untersucht wurden. Eine Gruppe, die während ihrer Schwangerschaft, besonders während der Frühschwangerschaft, Paroxetin einnahm, eine Gruppe, die Fluoxetin einnahm und eine Kontrollgruppe (68). Selbstverständlich wurden auch teratogene Einflüsse erfasst, denen die Frauen der Kontrollgruppe ausgesetzt waren, wie beispielsweise Antibiotika, Haarfärbemittel, orale Kontrazeptiva die in den ersten Wochen der Schwangerschaft noch eingenommen wurden, etc.(69), (70). Als zu erfassende Fehlbildungen wurden zum Einen Strukturanomalien angenommen, die eine medizinische, chirurgische oder kosmetische Konsequenz nach sich ziehen, zum Anderen neurologische oder funktionelle Probleme, ohne strukturelle Malformationen, wenn sie spezielle Behandlungen oder Interventionen nach sich ziehen. Insgesamt waren 463 Frauen unter Paroxetin- und 346 unter Fluoxetin-Therapie stehende Frauen in die multizentrische Studie eingebunden. Die durchschnittliche Dosis, der die exponierten Frauen ausgesetzt waren, betrug bei beiden Medikamenten 20 mg. Die mittlere Behandlungsdauer lag bei 224 Tagen in der Paroxetin-, bei 240 Tagen in der Fluoxetin-Gruppe. Die Indikationen der Behandlung waren Depressionen, Angststörungen, Zwangsstörungen, manisch-depressive Erkrankungen, schizoaffektive Störungen und Essstörungen. 40,3% der Frauen aus der Paroxetin-Gruppe hatten noch eine andere, begleitende psychiatrische Medikation (29,9% Benzodiazepine) und 45,7% der Frauen aus der Fluoxetin-Gruppe (31,5% Benzodiazepine). Was die werdenden Mütter selbst betrifft,

so waren sie im Durchschnitt in beiden medikamentenexponierten Gruppen ein Jahr älter, als in der Kontrollgruppe. Eine höhere Anzahl der Fluoxetin-exponierten Frauen hatte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Abtreibung in der Vergangenheit. Das könnte von mehreren Faktoren herrühren, eventuell spielt auch die psychiatrische Erkrankung selbst in diesem Zusammenhang eine Rolle. Ebenfalls eine höhere Rate, allerdings in beiden SSRI-exponierten Gruppen, war in Bezug auf das Zigarettenrauchen explorierbar. Was den Ausgang der Schwangerschaft betrifft, konnte bezüglich Abortrate kein signifikanter Zusammenhang mit der SSRI-Einnahme festgestellt werden. Diesbezüglich konnten aber das mütterliche Alter, die Herkunft und ein Zigarettenkonsum von mehr als 10 Zigaretten pro Tag als einflussnehmende Faktoren dargestellt werden. Das Risiko angeborener Fehlbildungen stieg in beiden exponierten Gruppen um das zweifache im Vergleich zu der Kontrollgruppe an, wenn man Chromosomenfehlbildungen oder genetische Erkrankungen ausnahm. Das Hauptrisiko traf kardiovaskuläre Fehlbildungen, bezüglich nicht-kardiovaskuläre Fehlbildungen ließen sich zwischen den drei Gruppen keine bedeutenden Unterschiede feststellen. Letztendlich konnten als tatsächlich signifikante einflussnehmende Faktoren auf die Erhöhung der Herzfehlerrate nur das Zigarettenrauchen von mehr als zehn Stück pro Tag und die Fluoxetineinnahme festgestellt werden. Das Hauptergebnis dieser Studie war die erhöhte Rate angeborener Fehlbildungen, insbesondere Herzfehlbildungen, durch SSRI-Einnahme während des ersten Trimenons der Schwangerschaft nach Ausschluss genetischer oder zytogenetischer Anomalien. Die Vielfalt an Herzfehlbildungen lässt aber Diskussionen über die zugrundeliegenden Ursachen zu. Man darf nicht vergessen, dass bei dieser Studie auch Ventrikelseptumdefekte, die sich in weiterer Folge selbst verschlossen haben, zu den kardiovaskulären Fehlbildungen gezählt wurden, die unter anderen Umständen womöglich unerkannt geblieben wären. Nach Ausschluss möglicher Störfaktoren blieben als signifikante Faktoren lediglich Fluoxetineinnahme und Zigarettenrauchen übrig, wobei auch das mit Vorsicht zu betrachten ist. In einzelnen Studien wurde das Zigarettenrauchen alleine schon als Risikofaktor für angeborene Herzfehler angegeben (71), (72), (73), (74), (75), darüber hinaus sind Herzfehlbildungen eine große Gruppe von Malformationen in der gesamten Bevölkerung. Umfangreiche Studien über Fluoxetin während der Schwangerschaft haben in der Vergangenheit keinen Zusammenhang zwischen Fluoxetineinnahme und Herzfehlbildungen feststellen können. Auch Paroxetin betreffend, haben erste Studien noch keinen Zusammenhang gesichert, jüngste Studien ließen allerdings den Schluss zu, das Paroxetin die Herzfehlerrate erhöhen könnte.

Erste Daten brachten noch kein signifikantes Ergebnis (76), allerdings wurde der Zusammenhang bei größerer Fallzahl erkennbar (77).

Diese Zusammenhänge könnten auch Artefakte sein, nachdem im Rahmen solcher Studien Paroxetin-exponierte Frauen bzw. die Babys vor und nach der Geburt viel öfter und genauer untersucht wurden, weshalb auch kleinste Defekte auffielen. In der jetzigen Studie waren die kleinen, nicht ernsthaften Defekte in allen drei Gruppen vergleichbar. Eine der neuen Metaanalysen hat gezeigt, dass man Verzerrungen hinsichtlich der Herzfehler im Rahmen solcher Untersuchungen nie ganz ausschalten kann (78).

Eine Erhebung aus bereits publizierten und noch nicht publizierten Daten zeigte, dass von den bereits veröffentlichten Daten von 2205 Kindern von Müttern, die während ihrer Schwangerschaft Paroxetin eingenommen hatten, bei 1,5% eine kardiovaskuläre Anomalie festgestellt wurde. Bei den noch nicht veröffentlichten Daten, hierbei handelte es sich um 1174 Kinder, lag die Herzfehlerrate bei 0,7%. Zusammengenommen ergibt das keine signifikante Erhöhung gegenüber der Normalbevölkerung (66).

In einer populationsbezogenen Studie wurde ein erhöhtes Risiko gefunden, allerdings für eine kombinierte Exposition mit SSRIs und Benzodiazepinen. Eine SSRI-Monotherapie war nicht mit einem erhöhten Risiko für große kombinierte angeborene Fehlbildungen assoziiert, allerdings mit einer erhöhten Inzidenz von kleineren Atriumseptumdefekten (79). Versuche an Nagetieren haben gezeigt, dass die Exposition mit Paroxetin oder Fluoxetin während der Trächtigkeit keinen Einfluss auf die Herzfehlerrate hatte (80), (81), (82).

Auch die zugrundeliegende psychiatrische Erkrankung, welche bei den Frauen der SSRI-Gruppen vorliegt, kann als Risikofaktor angesehen werden, weshalb genau abgewogen werden muss, ob die ernstesten Auswirkungen einer unbehandelten Depression nicht stärkere Auswirkungen hätte als die Einnahme von Fluoxetin oder Paroxetin. Verglichen mit der Kontrollgruppe war in beiden SSRI-Gruppen das Geburtsgewicht vermindert und die Schwangerschaftsdauer verkürzt. Die Rate der Frühgeburten selbst war allerdings vergleichbar in allen drei Gruppen. Bezüglich der perinatalen Komplikationen kamen insgesamt bei 20,4% der Frauen in der Paroxetin-Gruppe, 17,2% in der Fluoxetin-Gruppe welche vor. Die ernsthafteste Komplikation waren Kramp fzustände, welche in 1,9% der Paroxetin-Gruppe, 0,9% der Fluoxetin-Gruppe und 0,1% der Kontrollgruppe vorkamen. Allerdings wurde kein einziger Fall von pulmonalem Hochdruck berichtet, eine perinatale Komplikation, die ebenfalls zum Teil SSRI-Exposition zugeschrieben wurde. Diese Studie

war nicht aussagekräftig genug, um einen Zusammenhang zwischen perinatalen Komplikationen und SSRI-Einnahme während der Schwangerschaft nachweisen zu können.

Im Rahmen der größten Untersuchung von Daten von Paroxetin in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft und kardiovaskulären Defekten waren über 3000 Fälle miteinbezogen. Die Inzidenz von angeborenen Herzfehlern in der exponierten Gruppe glich sich der Inzidenz in der Normalbevölkerung an, was einen Zusammenhang nahezu ausschloss (66).

Festgestellt wurde, dass Babys die während der Schwangerschaft SSRIs in Kombination mit Benzodiazepinen ausgesetzt waren, ein höheres Risiko haben, einen angeborenen Herzfehler zu entwickeln, allerdings nur in Kombination mit Benzodiazepinen, nicht bei SSRI-Exposition alleine (79). Solche Ergebnisse lassen vermuten, dass ein Zusammenhang zwischen medikamentöser antidepressiver Behandlung und angeborenen Fehlbildungen bei Einnahme mehrerer Medikamente wahrscheinlicher wird (28).

Eine weitere Studie stellte ein zweifach erhöhtes Risiko von Septumfehlbildungen bei Neugeborenen fest, deren Mütter im ersten Trimester ihrer Schwangerschaft SSRIs eingenommen hatten. Im Rahmen dieser Studie wurden 493.113 Kinder in Dänemark zwischen 1996 und 2003 untersucht. Ein Zusammenhang mit schweren Fehlbildungen generell wurde nicht gefunden, lediglich eine Assoziation mit Septumdefekten. Allerdings war das Risiko nicht bei Paroxetin erhöht, sondern bei Citalopram und Sertralin. Sertralin war an der Spitze der SSRIs, welche das Risiko angeborener Herzfehlbildungen gesteigert hatten. In der nicht-exponierten Kontrollgruppe betrug das Risiko für Septumfehlbildungen 0,9%, bei einem beliebigen SSRI zusammengefasst 2,1%. Am größten war das Risiko bei einer Kombinationstherapie mit mehreren SSRIs (83).

Eine große Studie in den USA fand eine Assoziation von Sertralin und Herzfehlbildungen (60), eine andere Studie wiederum stellte einen Zusammenhang zwischen Citaloprämieinnahme während des ersten Trimesters und angeborenen Herzfehlbildungen fest (79).

In einer anderen Studie wurden Herzfehler von SSRI-exponierten Kindern untersucht, die nicht durch einen chromosomalen Defekt oder ein Syndrom ausgelöst worden waren. Echokardiographisch wurden bei 3,4% der exponierten Babys Herzfehler festgestellt und bei 1,6% der Babys in der Kontrollgruppe. Alle gefundenen Defekte waren leichter Natur – Ventrikelseptumdefekte, bikuspidale Aortenklappen und dergleichen. Diese Studie war zu klein um eine Differenzierung zwischen den verschiedenen SSRIs vorzunehmen. Jedem

der vier vorkommenden SSRIs (Paroxetin, Fluoxetin, Citalopram und Sertralin) wurde eine Assoziation mit angeborenen Herzfehlern zugesprochen (84).

Eine 2009 veröffentlichte Studie aus Kanada verglich 928 Frauen, die ein Antidepressivum einnahmen, mit 928 Frauen, die dies nicht taten (85). Auch Paroxetin war mit einer Zahl von 148 einnehmenden Frauen vertreten. Aufgezeichnet wurden große Fehlbildungen, jedoch nicht auf Herzfehlbildungen beschränkt. Dabei zeigte sich eine Fehlbildungsrate von 2,5% in der Antidepressiva-Gruppe und 2,6% in der Vergleichsgruppe. Hinzu kam bei dieser Studie, dass die Frauen persönlich interviewt wurden bezüglich ihrer Gewohnheiten wie Rauchen, Alkohol und anderen Medikamente und der Anteil der Raucherinnen betrug in beiden Gruppen ca. 20%. Die Autoren empfehlen Frauen, eine Depression nicht unbehandelt zu lassen – ob mit oder ohne Medikation müsse von Fall zu Fall entschieden werden – aber eine unbehandelte Depression hat Risiken für das ungeborene Kind, wie die Erhöhung der Missbildungsrate, Preklampsie und ein erniedrigtes Geburtsgewicht (86). Die Gefahren einer Depression während der Schwangerschaft für das Kind wurden auch in einer aktuellen, 2010 veröffentlichten, Studie bestätigt (87).

### **3.2.2 Andere SSRIs und teratogene Nebenwirkungen**

Fluoxetin war das erste SSRI auf dem Markt und somit auch das Erste, das intensiven Studien bezüglich der Wirkung auf schwangere Frauen und das ungeborene Baby unterzogen wurde (88), (89), (90), (91), (50).

Es bestand der Verdacht, dass SSRIs einen Einfluss auf das Geburtsgewicht hätten und die Wahrscheinlichkeit höher wäre, ein Kind mit niedrigem Geburtsgewicht zur Welt zu bringen. Zwar belegten manche Studien durchaus einen Zusammenhang, letztendlich wurde die tatsächliche Risikosteigerung bei der Einnahme von SSRIs im Vergleich zu depressiven Frauen, denen keine medikamentöse Therapie zu Teil wird, nur als sehr gering angegeben (92). Es war allerdings nicht möglich zu differenzieren, ob das niedrige Geburtsgewicht durch die medikamentöse Behandlungsdauer oder durch die Schwere der Depression selbst bedingt war, die zweifellos stärker ausgeprägt ist, wenn eine medikamentöse Behandlung selbst während der Schwangerschaft fortgesetzt oder begonnen wird (44). Im Rahmen einer aktuelleren Kohortenstudie aus dem Jahr 2009 wurden eine leichte Reduktion des Geburtsgewichts und ein leicht erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit festgestellt,

wenn das Kind intrauterin SSRIs ausgesetzt war. Ebenfalls wurde ein erhöhtes Risiko für einen erniedrigten Apgar-Score festgestellt. Was nicht außer Acht gelassen werden darf, ist, dass Frauen die während ihrer Schwangerschaft SSRIs einnehmen beispielsweise auch öfter rauchen, was seinerseits ebenfalls ein großer Risikofaktor ist. Allerdings ist es nahezu unmöglich für Studien solche Einflussfaktoren komplett auszuschalten (93).

Auch andere postnatale Komplikationen wurden untersucht, die nicht unmittelbar mit morphologischen Veränderungen des Fetus zusammenhängen. So wurden bestimmte Symptome bei den Babys nach der Geburt öfter beobachtet, die während ihres uterinen Daseins einer SSRI-Einnahme ausgesetzt waren. Diese Symptome beinhalteten Tachypnoe, Hypoglykämie, Temperaturinstabilität, Reizbarkeit, schwaches oder fehlendes Schreien und Krämpfe, was man als schlechte frühkindliche Adaptation bezeichnet (89), (94), (95). Diese Symptome traten bei Kindern von 15-30% der Mütter auf, die während ihrer späten Schwangerschaft SSRIs einnahmen (89), (44), (94).

Persistierender pulmonaler Hochdruck des Neugeborenen ist eine Komplikation, die ein bis zwei von tausend Neugeborenen betrifft und mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität behaftet ist (96), (97), (98), (99). Der PPHN (persistent pulmonary hypertension of the newborn) führt zu einem Rechts-Links-Shunt durch einen Ductus arteriosus bzw. ein offenes Foramen ovale was eine Hypoxie zur Folge hat. Wenn dieser Zustand chronisch wird und bleibt ist eine Rechtsherzinsuffizienz die Folge, was bei 0,2 bis 2 von 1000 Menschen vorkommt und in 10% der Fälle schwerwiegend ist (100). Studien zeigten, dass das absolute Risiko bei Frauen unter SSRI-Einnahme während der Schwangerschaft, ein Kind mit pulmonalem Hypertonus zur Welt zu bringen, bei 3 bis 6 von 1000 liegt. Bei der Einnahme Antidepressiva anderer Klassen wurde kein Zusammenhang festgestellt (89), (101). Andererseits muss dazu gesagt werden, dass andere Antidepressiva als SSRIs während der Schwangerschaft auch bedeutend seltener verschrieben werden. Zwischen 1998 und 2003 wurde eine Studie mit 377 Frauen durchgeführt, deren Kinder an einem pulmonalen Hochdruck litten, verglichen wurden diese Daten mit 836 Frauen mit gesunden Kindern (95). Von den 377 betroffenen Patienten wurden 60 zu früh geboren, also vor der 37. aber nach der 34. Schwangerschaftswoche. 3% der Kinder aus der PPHN-Gruppe starben, keines aus der Kontrollgruppe. Die SSRIs, mit denen die Frauen behandelt worden waren, waren Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin. Festgestellt wurde ein erhöhtes Risiko nur bei SSRI-Einnahme ab der 20. Schwangerschaftswoche – davor wurde keine Assoziation ge-

funden. Bei Einnahme in der Spätschwangerschaft wurde jedoch ein deutlicher Zusammenhang gefunden, wie schon im Rahmen einer kleineren Kohortenstudie, die früher durchgeführt worden war (89). Die Pathophysiologie dieses Zusammenhangs erklärt sich so, dass sich antidepressive Medikamente, besonders SSRIs, im embryonalen Lungengewebe akkumulieren (102), (103). Serotonin hat vasokonstriktive Eigenschaften, was den Lungengefäßdruck erhöht (104), allerdings wirkt es auch mitogen auf die pulmonalen glatten Muskelzellen (105), (106). Die erhöhte Konzentration von Serotonin im embryonalen Kreislauf, bzw. der embryonalen Lunge, lässt die glatten Muskelzellen vermutlich bei entsprechender genetischer Disposition, verstärkt proliferieren, ein Charakteristikum des PPHN.

Bezüglich angeborener Herzfehler wurde in einer Studie festgestellt, dass die Kombination mehrerer SSRIs innerhalb des kritischen Zeitfensters – im ersten Trimenon – die Rate von Septumdefekten erhöht. Damit ist auch die Situation gemeint, dass eine Patientin innerhalb dieser Zeitspanne von einem SSRI auf ein anderes umgestellt wurde – in diesem Fall wirkten mehrere SSRIs auf den sich entwickelnden Organismus ein (83). Die Sinnhaftigkeit einer Umstellung von Paroxetin auf ein anderes SSRI, wenn die Schwangerschaft erst nach ein paar Wochen festgestellt wurde (wie es bei ungeplanten Schwangerschaften bekanntlich häufig der Fall ist) ist äußerst kritisch zu hinterfragen, weil die Kombination mehrerer SSRIs unter Umständen problematischer ist, als die Paroxetineinnahme alleine.

### **3.3 Empfohlene Behandlung von Depressionen während der Schwangerschaft**

Viele Frauen mit Depressionen, die schwanger werden oder eine Schwangerschaft planen, neigen dazu ihre medikamentöse Behandlung einstellen zu wollen. Bei milden bzw. moderaten Symptomen kann dies mit psychosozialer Betreuung bzw. Psychotherapie durchaus ausgeglichen werden, wovon besonders Patientinnen mit Restsymptomen, die lediglich ein erhöhtes Rückfallrisiko aufweisen, sowie Frauen mit Comorbiditäten wie Angststörungen, profitieren (28). Verhaltens- bzw. Psychotherapie zeigte sich auch im Rahmen von Studien als durchaus effektiv bei depressiven, schwangeren Patientinnen (107).

Was Antidepressiva betrifft, so existieren keine Untersuchungen darüber, welche im Rahmen einer Schwangerschaft besonders wirksam sind. Da aber höchstens kleine Abweichungen zur Wirksamkeit bei nicht-schwangeren Frauen angenommen werden, wurden trotzdem Leitlinien zur Behandlung von Depression und Manie während der Schwangerschaft erarbeitet und publiziert (108), (109), (110). 2001 wurden in den USA Algorithmen veröffentlicht, die vorgeben sollen, wann eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden soll, oder wann Psychotherapie oder anderen nicht-medikamentöse Therapieverfahren ausreichend sind. Es wurden eigene Algorithmen entwickelt

- für Frauen, die eine Schwangerschaft planen und (noch) unter antidepressiver Therapie stehen,
- für solche, die momentan an einer schweren depressiven Episode leiden, schwanger sind und keine Medikamente einnehmen
- und für Frauen, die schwanger sind und medikamentös gegen ihre Depression behandelt werden.

Wichtig sind folgende Punkte bei diesen Algorithmen:

- Besteht akute Suizidalität oder bestehen psychotische Symptome?
- Wie stark ist die depressive Symptomatik ausgeprägt?
- Ist die Patientin überhaupt zu einer medikamentösen Behandlung bereit (falls noch keine eingeleitet wurde) bzw. ist sie bereit dazu die Behandlung zu beenden (falls sie bereits einer zugeführt wurde)?
- Wie lange besteht eine etwaige Medikation bereits?

- Trat schon einmal ein Rückfall nach Absetzen der Antidepressiva ein?
- Wurde die Patientin in der Vergangenheit schon mit Psychotherapie oder ähnlichen Verfahren behandelt?
- Hat die Patientin bisher auf Psychotherapie bzw. andere nicht-medikamentöse Therapieverfahren angesprochen?
- Traten schon einmal Anzeichen einer MDK auf?
- Bestehen Begleiterkrankungen wie Angststörungen, Essstörungen etc.?

Bei allen depressiven Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind, Antidepressiva einnehmen oder nicht, steht der Wille und der Wunsch der Patientin, eine medikamentöse Therapie zu erhalten oder abzusetzen, im Vordergrund. Eine Ausnahme würden akut suizidale Patientinnen bilden, diese befinden sich jedoch ohnehin in stationärer Betreuung.

Bei Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen und medikamentös behandelt werden, ist eine entscheidende Frage, ob, und in welcher Ausprägung die Symptomatik in den letzten sechs Monaten aufgetreten ist. War die Depression in diesem Zeitraum nicht oder lediglich mild vorhanden, ist es möglich, die Medikation vor Eintritt der Schwangerschaft auszuschleichen. In so einem Fall sollte die Reduktion um 25% alle ein bis zwei Wochen erfolgen, immer in Hinblick darauf, ob kein Rückfall in dieser Zeit eintritt. Patientinnen mit schweren depressiven, psychotischen oder bipolaren Symptomen oder psychiatrischen Comorbiditäten, die medikamentös behandelt werden müssen, sowie Patientinnen nach einem ernsthaften Selbstmordversuch sind keinen Kandidatinnen für das Absetzen der medikamentösen Therapie.

Bei schwangeren, depressiven Frauen die keine Medikamente erhalten ist es ebenfalls das Wichtigste, die Suizidalität und psychotische Symptome abzuklären, um sofort zu entscheiden, ob sie einer pharmakologischen Therapie zugeführt werden müssen, oder nicht. Selbstverständlich muss erst geklärt werden, ob die Patientin überhaupt zu einer medikamentösen Therapie bereit wäre. Ist das der Fall, muss beachtet werden, dass Antiepileptika, vor allem im ersten Trimester, zurückhaltend eingesetzt werden sollten, da sie das Fehlbildungsrisiko erhöhen. Auch Antipsychotika sollten vermieden werden, weil besonders über die neue Generation der Atypika noch zu wenige Studien zur Teratogenität existieren.

Bei schwangeren, depressiven Frauen unter antidepressiver Therapie entscheidet ebenfalls zuerst der Wille der Patientin die Therapie fortzusetzen oder abubrechen und das Vorhandensein oder Fehlen von Suizidgedanken oder psychotischen Elementen. Mit in diese Entscheidung fließt ein, ob schon einmal Psychotherapie angefangen wurde und ob diese erfolgreich war, oder nicht. Für den Fall, dass Psychotherapie wirksam ist, kann überlegt werden die pharmakologische Therapie einzustellen (28).

### 3.4 Rechtliche Grundlagen

Zwischen Arzt und Patienten entsteht bei Konsultation bzw. Behandlungsbeginn ein sogenannter Behandlungsvertrag, welcher, wenn man nur §§1151ff ABGB (Allgemeines bürgerliches Gesetzbuch) betrachtet, sowohl einem Dienstvertrag, als auch einem Werkvertrag gleichen könnte. Auf genaueres Eingehen auf die Definitionen und Unterschiede zwischen Dienst- und Werkvertrag soll verzichtet werden, nur so viel soll erwähnt sein, dass im Rahmen eines Dienstvertrages, im Unterschied zum Werkvertrag, kein Erfolg geschuldet wird (111). Abhängig davon, ob ein Erfolg geschuldet wird, oder nicht, wird der Behandlungsvertrag als freier Dienstvertrag eingestuft oder als Werkvertrag. Weil der Arzt seinem Patienten lediglich eine korrekte Behandlung nach bestem Wissen und Gewissen schuldet, aber keinen Erfolg im Sinne einer Heilung sind Behandlungsverträge in der Regel Dienstverträge. Unter allen Umständen hat der Patient jedoch Anspruch darauf, dass er gewissenhaft und unter Wahrung seines Wohls behandelt wird (112). Ein Werkvertrag kann nur unter bestimmten Voraussetzungen angenommen werden, wo man einen umschriebenen, klar definierten Erfolg festlegen kann, wie beispielsweise im Rahmen einer zahnärztlichen Behandlung (113).

Laut § 8 KAKuG dürfen Behandlungen nur unter Zustimmung des Patienten vorgenommen werden. Eine Ausnahme bildet der Notfall, wenn eine Behandlung so dringend erforderlich ist, dass keine Zeit mehr bleibt, eine Zustimmung abzuwarten, wenn in diesem Fall das Leben oder die Gesundheit des Patienten schwer gefährdet wären (111).

Wichtig bezüglich medikamentöser Behandlung, der ein neuer Patient bisher bereits untersteht, ist die Pflicht des Arztes zu Beginn *seiner* Behandlung zu erfragen, welche Medikamente der Patient bisher bereits einnimmt. Das wird als *Erkundigungspflicht* bezeichnet und soll dazu dienen, dass der Arzt seine Medikation auf die bereits bestehende abstimmen kann, um etwaige unerwünschte Wechselwirkungen zu vermeiden (114).

#### 3.4.1 Die Aufklärungspflicht des Arztes gegenüber des Patienten

Als Arzt tätig zu werden ist nahezu gleichzusetzen mit einem Eingriff in die Privat- und Intimsphäre eines anderen Menschen. Erst war juristisch lediglich die Einwilligung selbst interessant, später kam die Pflicht, den Patienten über Maßnahmen und Risiken zu informieren hinzu. Sollte das nicht ordnungsgemäß erfolgt sein, kann Schadensersatz vom Arzt

gefordert werden (111). Bereits 1906 sprach der OGH in einer Entscheidung aus, dass ein Arzt auch für Komplikationen aufkommen muss, für die er keine Schuld trägt, wenn er den Patienten bzw. die Angehörigen zuvor *nicht* über die möglichen Risiken aufgeklärt hat. Wäre er dieser Pflicht nachgekommen, hätte er sich vor allen Schadenersatzansprüchen schützen können (115). Im Ärztegesetz wurden 1949 die Berufspflichten eines Arztes verankert, ebenso die Betreuung nach besten Möglichkeiten und das Berufsgeheimnis (116). 1954 und 1955 sprach der oberste Gerichtshof Entscheidungen aus, bei denen das Zustimmungsrecht des Patienten und die Aufklärung bereits vorausgesetzt wurde (117), (118). Zu beachten ist, dass der Arzt neben der Aufklärungspflicht auch die Pflicht hat, die erfolgte *Aufklärung zu dokumentieren*, um später Nachvollziehbarkeit zu gewährleisten (111).

Im Ärztegesetz sind die Aufgaben eines Arztes aufgelistet und auf all diese Bereiche erstreckt sich auch die Aufklärungspflicht. Sprich, ein Arzt ist verpflichtet seinen Patienten über jeden seiner Behandlungsschritte aufzuklären. In § 2 ÄrzteG Absatz 2 sind die Bereiche erläutert, in denen ein Arzt tätig werden kann:

- Untersuchungen zum Nachweis oder Ausschluss von Krankheiten körperlicher oder psychischer Natur, von Störungen, Behinderungen oder Missbildungen
- Beurteilung der festgestellten Gegebenheiten
- Behandlung
- Operative Eingriffe, Entnahme von Blut oder Infusionen von Blut
- Vorbeugende Maßnahmen bezüglich Krankheiten
- Geburtshilfe, medizinische Fortpflanzungshilfe
- Verordnen von Heilmitteln, etc.

Auf der anderen Seite muss erwähnt werden, dass ein Patient auch das Recht hat, auf Aufklärung ausdrücklich zu verzichten. Er kann es mit Worten sagen, aber auch mit Zeichen unmissverständlich zum Ausdruck bringen, allerdings wird hier bei jedem Einzelfall gesondert entschieden, ob es sich nun um ein unmissverständliches Zeichen gehandelt hat, oder nicht, weshalb dem Arzt empfohlen wird, sich ein Schriftstück unterfertigen zu lassen, dass der Patient auf eine Aufklärung bezüglich der Behandlung und der möglichen, damit verbundenen Komplikationen und Nebenwirkungen ausdrücklich verzichtet. Die Grenze dieses „Verzichtrechts“ liegt dort, wo die möglichen Komplikationen das Ver-

ständnis eines Laien übersteigen. Selbstverständlich muss der Patient zu diesem Zeitpunkt voll einsichtsfähig sein. Alleine die Tatsache, dass ein Patient während oder nach der Aufklärung keine Fragen stellt, ist kein Verzicht und auch nicht als solcher zu werten (111).

## 4 Diskussion

### 4.1 Paroxetin und angeborene Herzfehler

Erhöht Paroxetin die Rate angeborener Herzfehler und wenn ja, wieso nur Paroxetin und nicht andere SSRIs? Die zentrale Frage dieser Arbeit ist aus biologischer Sicht nicht restlos zu klären. Wenn Serotonin an sich einen teratogenen Einfluss hätte, müssten alle SSRIs ein vergleichbares Fehlbildungsmuster verursachen. Theoretisch können jedoch spezifische Abbauprodukte von Paroxetin oder sonstige Bestandteilen des Präparats, bei Einnahme im ersten Trimenon, schädigend auf die Herzentwicklung wirken. Es liegen zurzeit keine Studien vor, die diese Hypothese bestätigen oder widerlegen. Der epidemiologisch beobachtete Zusammenhang zwischen Paroxetin und angeborenen Herzfehlern kann offenbar auch noch nicht als gesichert angesehen werden.

Verschiedene Studien haben unterschiedliche Ergebnisse zutage gebracht. Dargestellt wurden sowohl gesicherte Zusammenhänge zwischen Paroxetineinnahme in der Frühschwangerschaft und angeborenen Herzfehlern, dosisabhängige Zusammenhänge, aber auch fehlende Zusammenhänge - sogar Zusammenhänge zwischen angeborenen Herzfehlern und *anderen* SSRIs. Daraus einen sinnvollen Konsens zu finden, gestaltete sich als schwierig.

Ein wichtiger Punkt ist die Tatsache, dass Frauen, die unter antidepressiver Behandlung stehen, auch andere Lebensumstände haben, nicht zu vergessen die psychiatrische Grunderkrankung und eventuelle Comorbiditäten wie beispielsweise Ess- oder Schlafstörungen, die ebenfalls negative Einflüsse auf das ungeborene Kind haben könnten. Dies kann niemals getrennt evaluiert werden, weil man diese Einflüsse in keiner Studie ausschalten kann. Die Autorengruppe einer 2009 veröffentlichten Studie gab an, in ihrer exponierten Gruppe und der Kontrollgruppe den gleichen Anteil von Raucherinnen und Alkoholkonsumierenden Frauen gehabt zu haben und diese Studie brachte keinerlei Unterschied bezüglich der schweren Fehlbildungen zutage. Die größte Untersuchung von bereits gesammelten 3000 Daten schloss einen Zusammenhang zwischen Paroxetin und angeborenen Herzfehlern nahezu aus.

Ob eine wirklich aussagekräftige Studie jemals möglich sein wird, wird die Zukunft zeigen. Die bisherigen Ergebnisse scheinen nicht aussagekräftig genug, um als wissenschaftliche Tatsache anerkannt zu werden, jedoch sollte trotzdem jeder Schwangeren unter SSRI-

Behandlung, insbesondere mit Paroxetin, mitgeteilt werden, dass es Studien zu diesem Thema gibt und das manche belegt haben, dass Paroxetin die Rate von angeborenen Herzfehlern erhöhen kann. Jede Frau kann und muss dann für sich selbst entscheiden, ob sie ihre medikamentöse Behandlung unter diesen Umständen fortsetzen will, oder nicht. Die festgestellten angeborenen Herzfehlbildungen, die unter SSRI-Einnahme erhöht waren, waren mild und haben sich häufig selbst verschlossen, was uns wiederum zu der Frage zurückbringt, ob überhaupt ein Zusammenhang besteht. Wären diese Herzfehler so oder so aufgetreten und sind sie nur ans Licht gekommen, weil die SSRI-exponierten Frauen und ihre Babys genauer untersucht wurden? Ein sich selbst verschließender Ventrikelseptumdefekt fällt bei vielen Babys nie auf. Häufigere Kontrollen bei depressiven schwangeren Frauen, die sich zu einer Fortsetzung der medikamentösen Therapie entscheiden, sind möglicherweise sinnvoll.

Genauer untersuchen sollte man die Auffälligkeit, dass einige Frauen neben ihrem SSRI auch ein Benzodiazepin einnahmen, da dies auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Benzodiazepinen und angeborenen Herzfehlbildungen bzw. anderen Fehlbildungen hindeuten könnte. Geprüft werden müsste, ob Frauen unter Paroxetintherapie tendenziell eine andere Zusatzbehandlung aufweisen als Patientinnen unter Therapie mit anderen SSRIs. Auch Kombinationen von mehreren SSRIs bergen laut momentanem Wissensstand ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, weshalb vermieden werden sollte, bei Entdeckung einer ungeplanten Schwangerschaft unüberlegt von Paroxetin auf ein anderes SSRI umzusteigen, weil auch dann mehrere SSRIs im kritischen Zeitfenster eingewirkt hätten, was das Risiko eher erhöhen und nicht verringern würde.

Wie schon zu Beginn erwähnt: Herzfehler sind häufig. Wie bei multifaktoriell bedingten Erkrankungen üblich, gibt es mehrere „begünstigende“ Einflussfaktoren, genetische, wie auch exogen- „umweltbedingte.“ Welche Rolle Paroxetin dabei spielt, ist nach wie vor ungeklärt, eine bedeutende Rolle dürfte es vermutlich nicht sein.

## 4.2 Wie ist die rechtliche Lage bezüglich der Aufklärungspflicht bezüglich Medikamentennebenwirkungen einzuschätzen?

Laut Expertenmeinung von Rechtsanwalt Mag. Robert Lackner besteht durchaus eine als realistisch einzustufende Chance Schadensersatzansprüche geltend zu machen, wenn eine Aufklärung nicht ordnungsgemäß erfolgte. Mag. Lackner berichtete von einem Prozess um die Vernachlässigung der ärztlichen Aufklärungspflicht, im dessen Rahmen er den Patienten vertreten hatte. Zwar ging es dabei um eine zahnärztliche Behandlung und die Aufklärung über die Gefahren des Eingriffs fand sogar statt, allerdings erst sehr kurz vor dem Eingriff, als der Patient die Betäubungsspritze schon erhalten hatte und nur kurz den Aufklärungsbogen zum Unterschreiben hingelegt bekommen hatte, ohne die Gelegenheit zu haben, diesen vorher in Ruhe durchzulesen. Aber Mag. Lackner meinte, nachdem er auch diesen Prozess zu einem positiven Ausgang bezüglich der Schadensersatzansprüche für seine Mandantschaft bringen konnte, obwohl es sich bei der eingetretenen Komplikation um eine im Aufklärungsbogen erwähnte handelte, ist es aus praktisch – juristischer Sicht durchaus realistisch, im Falle von vernachlässigter Aufklärungspflicht bezüglich teratogener Wirkungen von SSRIs, Schadensersatzansprüche geltend machen zu können. Mag. Lackner rät einem verschreibenden Arzt sogar dazu, sich einen Aufklärungsbogen bezüglich der Erwähnung von eventuellen teratogenen oder anderen *gravierenden* Nebenwirkungen von Medikamenten unterschreiben zu lassen, um etwaigen Klagen gelassen entgegensehen zu können. Auch kann, seiner Meinung nach, von einem Patient nicht verlangt werden, sich selbst zu informieren, weil ihm keine medizinischen „Grundkenntnisse“, so keine teratologische Expertise, zugemutet werden können (119).

Dem gegenüber steht eine zweite Expertenmeinung von Frau DDr. Herta Forcher. Ihrer Rechtsauffassung nach kann von einem Arzt nicht erwartet werden, über *alle* möglichen Nebenwirkungen aller Medikamente Bescheid zu wissen, v.a. wenn diese nicht einmal im Beipacktext stehen. Dieser Fall liegt hier aber nicht vor, da die mögliche Erhöhung des Risikos angeborener Herzfehler bei Paroxetineinnahme im ersten Trimenon, in der Packungsbeilage von Seroxat erwähnt wird. Daher ist der behandelnde Arzt verpflichtet, über diese Nebenwirkung Bescheid zu wissen und auch aufzuklären. Bei Vernachlässigung dieser Pflicht wäre eine Klage, auch ihrer Meinung nach, durchaus realistisch. Der Patient selbst ist nicht verpflichtet diesen Text zu lesen und zu verstehen, weshalb ihm keine Ei-

genverantwortung zugemutet werden kann. Ihrer Meinung nach, da sie das Problem sowohl aus juristischer, als auch aus medizinischer Sicht kennt, wäre ein Aufklärungsbogen über Medikamentennebenwirkungen absolut unpraktikabel und wäre im Stations- bzw. Ordinationsalltag, auf alle Medikamentennebenwirkungen bezogen, niemals umsetzbar (120).

RA Dr. Fritz Ilger ist der Meinung, dass der Arzt auf jeden Fall verpflichtet ist, den Patienten bzw. die Patientin über *relevante* Nebenwirkungen eines Medikamentes aufzuklären, auch wenn diese in der Packungsbeilage erwähnt sind. Kein Arzt kann sich damit herausreden, dass die schwangere Patientin diese Informationen selbst aus dem Beipacktext beziehen hätte können. Wie aussichtsreich eine Schadensersatzklage wäre, konnte er nicht genau festlegen, allerdings hält er es für wahrscheinlich, dass sie möglich wäre. Dr. Ilger meint, dass es für einen Arzt besonders wichtig ist, die Aufklärung zu dokumentieren. Damit ist nicht notwendigerweise gemeint, dass man sich den Hinweis auf jede Medikamentennebenwirkung unterschreiben lassen muss, sondern dass es in die eigene Dokumentation eines jeden Arztes einfließen muss, dass das Aufklärungsgespräch stattgefunden hat. Er gibt zu bedenken, dass fehlende Dokumentation, bezüglich Aufklärung oder auch anderer ärztlicher Tätigkeiten, dazu führen könnte, im Falle eines Schadens die Haftpflichtversicherung von ihrer Zahlungsverpflichtung zu entbinden (121).

Mag. Florian Pinther ist der Meinung, dass nach neuester Entwicklung der Rechtsprechung zur Aufklärungs- und Belehrungspflicht in Verbindung mit Schwangerschaften eine Tendenz zu einem sehr hohen Sorgfaltsmaßstab für den Arzt besteht. Der Patient muss durch die individuelle Aufklärung in der Lage sein, das eigene Risiko zu überschauen und einschätzen zu können. Art und der Umfang der Aufklärung hängen von den gegebenen Umständen ab. Sollte ein Arzt eine schwangere Patientin nicht über die möglichen teratogenen Nebenwirkungen von Paroxetin aufklären, ist eine Haftung wegen mangelnder Aufklärung gegeben, allerdings würde in die Bestimmung der Schadenshöhe mit einfließen, ob die Patientin den Beipackzettel beachtet oder ignoriert hat, weil ihr eine unter Umständen Mitschuld zuzuschreiben wäre, wenn sie diesen überhaupt nicht gelesen hätte. Betreffend Beweislast, gilt nicht der normale Weg, dass dem Beschuldigten sein Vergehen bewiesen werden muss, sondern sie ist umgekehrt - der Arzt muss sein ordnungsgemäßes Verhalten beweisen, idealerweise anhand seiner Dokumentation (122).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, ist ein Schadensersatzanspruch bei Vernachlässigung der Aufklärungspflicht bezüglich der möglichen teratogenen Wirkung von Paroxetin durchaus geltend gemacht werden könnte. Die Nebenwirkung ist im Beipacktext erwähnt und somit ist der Arzt verpflichtet, seine Patientin die schwanger ist, oder eine Schwangerschaft plant, darauf hinzuweisen, dass die Einnahme bzw. die Fortsetzung der Einnahme möglicherweise die Wahrscheinlichkeit erhöhen könnte, dass ihr Baby mit einem angeborenen Herzfehler zur Welt kommt. Doch auch die Annahme von einem Arzt könnte nicht verlangt werden, sich über sämtliche mögliche Nebenwirkungen, die nicht im Beipacktext erwähnt sind, zu informieren, ist falsch. Ein Arzt ist verpflichtet, über die Wirkungen, Neben- und Wechselwirkungen der von ihm verordneten Therapien Bescheid wissen und sich auf dem Laufenden halten. Traut sich ein Allgemeinmediziner ein solch umfangreiches Wissen nicht zu, müsste er die Patientin zu einem entsprechenden Facharzt überweisen. Die ungefähre Höhe des Schadensersatzanspruches konnte allerdings nicht realistisch geschätzt werden, zumal diese vermutlich von den Umständen abhängt - selbstverständlich wäre diese nicht vergleichbar mit der amerikanischen Klage gegen GlaxoSmithKline. Mag. Florian Pinther meinte, dass in die Schadensersatzhöhe mit einfließt, ob die Patientin den Beipackzettel überhaupt gelesen hat, oder nicht, weil ihr sehr wohl ein gewisses Maß an Eigenverantwortung zugemutet werden kann. Von der Verantwortung entbunden ist der Arzt dadurch jedoch nicht, weil von der Patientin nicht angenommen werden kann, dass sie den Beipacktext auch versteht. Ebenso ist zu beachten, dass der Arzt mittels Dokumentation nachweisen muss, dass er die Patientin aufgeklärt hat und nicht die Patientin beweisen muss, dass sie nicht aufgeklärt wurde. Was die Idee betrifft, sich unterschreiben zu lassen, dass man die schwangere Patientin über die möglichen Gefahren für ihr ungeborenes Baby aufgeklärt hat, klingt das im ersten Moment wie eine elegante Lösung, ist im Klinik- oder Ordinationsalltag ein Ding der Unmöglichkeit. Würde man diese Praxis einführen, wären bald alle Medikamentennebenwirkungen und sämtliche ärztliche Tätigkeiten, inklusive banaler Dinge, wie Blutabnahmen und das Legen intravenöser Verweilkatheder, von Aufklärungsbögen betroffen. Es dürfte jedem einleuchten, dass so etwas niemals durchführbar wäre. Man kann einem Arzt nur empfehlen, sich so gut es geht über neuste Erkenntnisse bezüglich der Medikamentennebenwirkungen und Behandlungen, die er häufig durchführt bzw. verschreibt, zu informieren und seine Patienten nach bestem Wissen und Gewissen aufzuklären. Nicht zu vernachlässigen ist auch die Dokumentation, damit man nachträglich belegen kann, wann man ein Medikament verordnet und die dazu gehörige Aufklärung durchgeführt hat. Dass man sich bei besonders gefährlichen oder tera-

togenen Nebenwirkungen einen Aufklärungsbogen unterschreiben lässt, wird wohl wegen Zeitmangel, sowie finanziellem und organisatorischem Aufwand, Utopie bleiben.

In diesem Kontext erscheint aus ärztlicher Sicht jedoch die Möglichkeit interessant, Patientinnen an spezialisierte Teratologie- Informationsservices zu überweisen, und ähnlich dem Vorgehen bei genetischen Risiken, eine individuelle teratologische Risikoberatung in die Wege zu leiten. Im Unterschied zu unseren europäischen Nachbarländern ist eine solche Einrichtung in Österreich noch nicht etabliert sodass bei uns weiterhin die teratologische Beratungspflicht nicht vom jeweils behandelnden Facharzt an eine spezialisierte Einrichtungen deligiert werden kann. Alternativ können jedoch Patientinnen zurzeit bei teratologischen Fragestellungen an die Humangenetik überwiesen werden, die im Rahmen einer Genetischen Beratung auch Informationen über teratogene Medikamentenwirkungen vermittelt. Möglicherweise wäre also bei einer Schadenersatzklage die Dokumentation einer Überweisung zur Genetischen (teratologischen) Beratung für den (die) beklagte(n) Arzt(in) von Vorteil.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Sadler TW, Langman J, Drews U. Medizinische Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 9., überarb. und neugestaltete Aufl. Stuttgart: Thieme; 1998. (Flexibles Taschenbuch).
2. Apitz J, Stoermer J. Über die Lebensaussichten von Säuglingen mit kongenitalen Angiokardiopathien. Mschr Kinderheilkunde 1967; 115:95–102.
3. Sitzmann FC, Bartmann P. Pädiatrie: 300 Tabellen. 3., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2007. (Das duale Lehrbuch).
4. Hoffman JL. Incidence of congenital heart disease, I: postnatal incidence. *Pediatr Cardiol* 1995; 16:103–13.
5. Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol* 2006; 26:14–8.
6. Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF, JR. Pathophysiology of Congenital Heart Disease in the Adult: Part I: Shunt Lesion. *Circulation Journal of the American Heart Association* 2008; 117:1090–9.
7. Colvin EV. Cardiac embryology. In: Garson A, Bricker TJ, Fisher DJ, Neish SR, editors. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. Baltimore: Md: Williams & Wilkins; 1998. p. 105–9.
8. Lindsey JB, Hillis LD. Clinical update: atrial septal defect in adults. *Lancet* 2007; 369:1244–6.
9. Kiraly L, Hubay M, Cook AC, Ho SY, Anderson RH. Morphologic features of the uniatrtrial but biventricular atrioventricular connection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133:229–34.
10. Coggin CJ, Parker K.R., Keith J.D. Natural history of isolated patent ductus arteriosus and the effect of surgical correction: twenty years' experience at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Can Med Assoc J* 1970; 102:718–20.

11. Driscoll DJ, Michels VV, Gersony WM, Hayes CJ, Keane JF, Kidd L et al. Occurent risk for congenital heart defects in relatives of patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defekt. *Circulation* 1993; 87:I-114-I-120.
12. Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF. Pathophysiology of Congenital Heart Disease in the Adult: Part III: Complex Congenital Heart Disease. *Circulation Journal of the American Heart Association* 2008; 117:1340–50.
13. Hoffmann JI, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19,502 birth with long-term-follow-up. *Am J Cardiol* 1978; 42:641–7.
14. Sarris GE, Giannopolus NM, Tsoutsinos AJ, Chatzis AK, Kirvassilis G, Brawn WJ et al. European Congenital Heart Surgeons Association. Results of surgery for Ebstein anomaly: a multicenter study from the European Congenital Heart Surgeons Association. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:50–7.
15. Moore KL, Persaud TV. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 7th ed. Philadelphia: Pa: Saunders; 2003.
16. Mutter Kind Pass: Republik Österreich. Wien; 2008.
17. Rempfen A. Vaginale Sonographie im ersten Trimenon. I. Qualitative Parameter. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1991; 195:114–22.
18. Wisser J, Dirschedl P. Embryonic heart rate in dated human embryos. *Early Hum Dev* 1994; 37:107–15.
19. *Empfehlungen zur Ultraschalluntersuchung in der Schwangerschaft*. 2nd ed. Bern; 2003.
20. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM. *The 11 - 14 week scan*. New York, London: Parthenon Publishing Group; 1999.
21. Cuckle H. Time for total shift to first-trimester screening for Down's syndrome. *Lancet* 2001; 358:1658–9.
22. *Handbuch Geburtshilfe*. 1st ed. Zürich; 2006.

23. Wilson JD. Embryotoxicity of drugs to man. In: Wilson JD, Frazer FC, editors. Handbook of teratology. New York: Plenum Press; 1977. p. 309–55.
24. Schaefer C, Spielmann H. Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit. 6th ed. München: Urban & Fischer; 2001.
25. Brunnhuber S, Frauenknecht S, Lieb K, Wewetzer C. Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie: Mit 218 Tabellen. 5. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2005. (Klinik).
26. Rothenhäusler, Hans-Bernd; Täschner, Karl-Ludwig. Kompendium Praktische Psychiatrie; 2007. Available from: URL:<http://dx.doi.org/10.1007/978-3-211-49295-6>.
27. Möller H, Laux G, Deister A, Braun-Scharm H. Psychiatrie und Psychotherapie: 241 Tabellen ; [mit Patientengesprächen auf Video-CD-ROM]. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. mit Video-CD-ROM. Stuttgart: Thieme; 2009. (Duale Reihe).
28. Yonkers KM, Wisner KMM, Stewart DE MF, Oberlander TMF, Dell DMF, Stotland NMM et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetric & Gynecology* 2009; 114(3):703–13.
29. Gaynes BN, et al. Perinatal depression: prevalence, screening accuracy and screening outcomes. *Evid Rep/Technol Assess* 2005:1–8.
30. Field T, Diego M, Hernandez-Reif M. Prenatal depression effects on the fetus and newborn: a review. *Infant Behav Dev* 2006; 29:445–55.
31. Dr. Rosemarie Sattler - Depressionen und deren Behandlung in der Schwangerschaft.
32. GSK is sued in US over alleged link of paroxetine to birth defects. New York; 2009.
33. Headley J, Northston K, Simmons H, Golding J, ALSPAC Study Team. Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:355–61.
34. Cooper WO, Pont ME, Ray WA. Increasing use of antidepressants in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:544.

35. Källén BA, 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* 2007; 79:301–8.
36. Steer RA, Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL. Self-reported depression and negative pregnancy outcomes. *J Clin Epidemiol* 1992; 45(10):1093–9.
37. Andrade SE, Raebel MA, Brown J, Lane K, Livingston J, Boudreau D et al. Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:194.
38. Brettingham M. Depression and obesity are major causes of maternal death in Britain. *BMJ* 2004; 329(7476):1205.
39. Nielsen RE, Stage KB, Christensen PM, Mortensen S, Andersen LL, Damkier P. Medical treatment of depression during pregnancy and breastfeeding. *Ugeskr Laeger* 2007; 169(16):1442–4.
40. Hamilton B, Martin J, Ventura S. Births: preliminary data for 2005; 2007.
41. Einarson A, et al. A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. *Can J Psychiatry* 2005; 48:106–10.
42. Simon G, Cunningham M, Davis R. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 2002; 159:2055–61.
43. Sivojelezova A, Shuhaiber S, Sarkissian L, Einarson A, Koren G. Citalopram use in pregnancy: prospective comparative evaluation of pregnancy and fetal outcome. *J Obstet Gynecol* 2005; 193:2004.
44. Oberlander T, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzmann C. Effects of timing and duration of gestational exposure to serotonin reuptake inhibitors: population based study. *Br J Psychiatry* 2008; 192:338–43.
45. Hemels M, Einarson A, Koren G, Lanctot K, Einarson T. Antidepressant use during pregnancy and the rate of spontaneous abortions: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2005; 39:803–9.

46. Seroxat Gebrauchsinformation; 2008.
47. Yavarone MS, Shuey DL, Tamir H, Sadler TW, Lauder JM. Serotonin and cardiac morphogenesis in the mouse embryo. *Teratology* 1993; 47:573–84.
48. Sari Y, Zhou FC. Serotonin and its transporter on proliferation of fetal heart cells. *Int J Dev Neurosci* 2003; 21:417–24.
49. Hendrick V, Stowe Z, Altshuler L, Hwang S, Lee E, Haynes D. Placental passage of antidepressant medication. *Am J Psychiatry* 2003; 2003:993–6.
50. Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, Mackay FJ, Mann RD. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:882–9.
51. Kulin NA, Pastuszak A, Sage, SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998; 279:609–10.
52. Ericson A, Källén B, Wiholm B. Delivery outcome after the use of antidepressant in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:503–8.
53. Hendrick V, Smith LM, Suri R, Hwang S, Haynes D, Altshuler L. Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:812–5.
54. Malm H, Klaukka T, Neuvonen P. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1289–96.
55. Wogelius P, Norgaard M, Gislum M, Pedersen L, Munk E, Mortensen PB et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations. *Epidemiology* 2006; 17:701–4.
56. Kallen B, Otterblad Olausson P. Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect. *Reprod Toxicol* 2006; 21:221.

57. Bérard A, Ramos E, Rey E, Blais L, StAndré M, Oraichi D. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2007; 80:18–27.
58. Alwan S, et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356:2684–92.
59. GlaxoSmithKline Clinical Trial Register Epidemiology Study: Preliminary Report on Bupropion in Pregnancy and the Occurrence of Cardiovascular and Major Congenital Malformation; 2007. 2007 Oct 1. Available from: URL:<http://ctr.gsk.co.uk/summary/paroxetine/studylist.asp>.
60. Louik C, Lin A, Werler M, Hernandez-Diaz S, Mitchell A. First trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356:2675–83.
61. Dear Health Care Professional letter; 2005. September 2005 [cited 2005 Dec 1]. Available from: URL:[http://us.gsk.com/news/paroxetine/paxil\\_letter\\_2005,e3.pdf](http://us.gsk.com/news/paroxetine/paxil_letter_2005,e3.pdf).
62. Dear Health Care Professional letter; 2005. December 2005 [cited 2005 Dec 1]. Available from: URL:[http://us.gks.com/news/paroxetine/paxil\\_letter\\_2005;e3.pdf](http://us.gks.com/news/paroxetine/paxil_letter_2005;e3.pdf).
63. GlaxoSmithKline. New safety information regarding paroxetine: findings suggest increased risk over other antidepressants, of congenital malformations, following first trimester exposure to paroxetine; 2005 [cited 2006]. Available from: URL:[http://www.gsk.ca/enhealth\\_info/PAXIL\\_PregnancyDHCPL\\_E-V4.pdf](http://www.gsk.ca/enhealth_info/PAXIL_PregnancyDHCPL_E-V4.pdf).
64. Einarson A, Gideon K. Motherrisk Update: Counseling pregnant women treated with paroxetine. *Canadian Family Physician* 2006; (52):593–4.
65. Cole J, et al. Bupropion in pregnancy and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16:474–84.
66. Einarson A, et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2008; 165:749–52.

67. Ramos E, Oraichi D, Rey E, Blais L, Bérard A. Prevalence and predictors of antidepressant use in a cohort of pregnant women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14:1–218.
68. Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Wajnberg R, Avgil M, Di Gianantonio E et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicenter, controlled, observational study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66.
69. Academic Press, an imprint of Elsevier. *Drugs during Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment*. 2nd ed. London; 2007.
70. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 7th ed. Philadelphia; 2005.
71. Fredrick J, Alberman ED, Goldstein H. Possible teratogenic effects of cigarette smoking. *Nature* 1971; 231:529–30.
72. Kelsey JL, Dwyer T, Holford TR, Bracken MB. Maternal smoking and congenital malformations: an epidemiological study. *J Epidemiol Community Health* 1978; 32:102–7.
73. Du Himmelberger, Brown BW, JR, Cohen EN. Cigarette smoking during pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and congenital abnormality. *Am J Epidemiol* 1978; 108:470–9.
74. Wasserman CR, Shaw GM, O'Malley CD, Tolarova MM, Lammer EJ. Parental cigarette smoking and risk for congenital anomalies of the heart, neural tube, or limb. *Teratology* 1996; 53:261–7.
75. Kuehl KS, Loffredo CA. Population-based study of l-transposition of the great arteries: possible association with environmental factors. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67:162–7.
76. Diav-Citrin O, Schechtman S, Weinbaum D, Arnon J, Wajnberg R, Ornoy A. Pregnancy outcome after gestational exposure to paroxetine: a prospective controlled cohort study. *Teratology* 2002; 65:298.

77. Diav-Citrin O, Schechtmann S, Weinbaum D, Arnon J, Di Gianantonio E, Clementi M et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *Reprod Toxicol* 2005; 20:459.
78. Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, Boskovic R, O'Brien L, Malm H et al. Paroxetine and congenital malformations: meta-analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther* 2007; 29:918–26.
79. Oberlander TF. Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepins using population-based health data. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2008; 83:68–76.
80. Baldwin JA, Davidson EJ, Pritchard AL, Ridings JE. The reproductive toxicology of paroxetine. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1989; 350:37–9.
81. Rayburn WF, Gonzales CL, Christensen HD, Kupiec TC, Jacobsen JA, Stewart JD. Effect of antenatal exposure to paroxetine (paxil) on growth and physical maturation of mice offspring. *J Matern Fetal Med* 2000; 9:136–41.
82. Byrd RA, Markham JK. Developmental toxicology studies of fluoxetine hydrochloride administered orally to rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1994; 22:511–8.
83. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergraad M, Olsen J, Bech BH. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339.
84. Merlob P, Birk E, Sirota L, Linder N, Bernat M, Stahl B et al. Are selective serotonin reuptake inhibitors cardiac teratogens? Echocardiographic screening of newborns with persistent heart murmur. *Birth Defects Res Part A* 2009.
85. Einarson A, Choi J, Einarson TR, Koren G. Incidence of Major Malformations in Infants Following Antidepressant Exposure in Pregnancy: Results of a Large Prospective Cohort Study. *Can J Psychiatry* 2009; 54:242–6.
86. Bonari L, Pinto N, Ahn Eea. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry* 2004; 49:726–35.

87. Bansil P, Kuklina EV, Meikle SF, Posner SF, Kourtis AP, Ellington, SR et al. Maternal and Fetal Outcomes Among Women with Depression. *Journal of Women's Health* 2010; 19(2).
88. Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, Feldkamp M, Pinelli M, Sihn S et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993; 269:2246–8.
89. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ. Birth outcomes in pregnant woman taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996; 335:1010–5.
90. Goldstein DJ, La Corbin, Sundell KL. Effects on first-trimester fluoxetine exposure on the newborn. *Obstet Gynecol* 1997; 89:713–8.
91. McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, Vial T, Bellemin B, Matroiacovo P et al. The outcome of pregnancy in 689 woman exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicol* 1996; 10:285–94.
92. Oberlander T, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzmann C. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:898–906.
93. Lund N, Pedersen LH, Brink Henriksen T. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Exposure in utero and pregnancy outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163(10):949–54.
94. Costei A, Kozer E, Ho T, Ito S, Koren G. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:1129–32.
95. Chambers C, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354:579–87.
96. Farrow KN, Fliman P, Steinhorn RH. The diseases treated with ECMO: focus on PPHN. *Semin Perinatol* 2005; 29:8–14.

97. John E, Roberts V, Burnard E. Persistent pulmonary hypertension of the newborn treated with hyperventilation: clinical features and outcome. *Aust Paediatr J* 1988; 24:357–61.
98. Hageman, JR, Adams MA, Gardner TH. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: trends in incidence, diagnosis and management. *Am J Dis Child* 1984; 138:592–5.
99. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics* 2000; 105:14–20.
100. Greenough A, Khatriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6:111–6.
101. Källén B, Olausson P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17:801–6.
102. Suhara T, Sudo Y, Yoshida Kea. Lung as reservoir for antidepressants in pharmacokinetic drug interactions. *Lancet* 1998; 351:332–5.
103. Lemberger L, Bergstrom RF, Wolen RL, Farid NA, Enas GG, Aronoff GR. Fluoxetine: clinical pharmacology and physiologic disposition. *J Clin Psychiatry* 1985; 46:14–9.
104. McMahon TJ, Hood JS, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Analysis of responses to serotonin in the pulmonary vascular bed of the cat. *J Appl Physiol* 1993; 75:93–102.
105. Runo, JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003; 361:1533–44.
106. Eddahibi S, Raffestin B, Hamon M, Adnot S. Is the serotonin transporter involved in the pathogenesis of pulmonary hypertension? *J Lab Clin Med* 2002; 139:194–201.
107. Spinelli M, Endicott J. Controlled clinical trial of interpersonal psychotherapy versus parenting education program for depressed pregnant women. *Am J Psychiatry* 2003; 160:555–62.

108. Altshuler LL, et al. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of depression in women. Postgrad Med 2001:1–107.
109. Wisner K, Gelenberg A, Leonard H, Zarin D, Frank E. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. JAMA 1999; 282:1264–9.
110. Yonkers K, et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. Am J Psychiatry 2004; 161:608–20.
111. Prutsch K. Die ärztliche Aufklärung: Handbuch für Ärzte, Juristen und Patienten. 2., aktualisierte Aufl. Wien: WUV-Univ.-Verl.; 2004.
112. OGH. Ob 538/92; 1992. 1992 Jun 17.
113. OLG Innsbruck. Behandlungsvertrag beim Zahnarzt; 1996. 1996 Jul 9.
114. Gaisbauer. Ärztliche Aufklärungspflicht bei medikamentöser Heilbehandlung; 2001. (JBl).
115. OGH. Nr. 18553; 1906. 1906 Jan 4.
116. §§ 7 und 10. In: Ärztegesetz.
117. OGH. 1 Ob 5/54; 1954. 1954 Jan 20.
118. OGH. 2 Ob 84/55; 1955. 1955 Feb 16.
119. Mag. Robert Lackner - Schadensersatzansprüche bei Vernachlässigung der ärztlichen Aufklärungspflicht.
120. DDr. Herta Forcher - Schadensersatzansprüche bei Vernachlässigung der ärztlichen Aufklärungspflicht.
121. Dr. Fritz Ilger - Die ärztliche Aufklärungspflicht.
122. Mag. Florian Pinther: Schadensersatzansprüche bei Vernachlässigung der Aufklärungspflicht.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Ingrid Lackner

geboren am 8. Januar 1983 in Leoben

## Schulbildung

Peter Rosegger Volksschule Trofaiach (1989 – 1993)

Neues Bundesrealgymnasium Leoben (1993 – 1997)

Bundeshandelsakademie Bruck an der Mur (1997 – 2002)

## Studium

Beginn: Oktober 2002

Beginn des 2. Abschnitts: Oktober 2005

Beginn des 3. Abschnitts: Oktober 2009

## Famulaturen

Juli 2004: LKH Leoben, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde (4 Wochen)

August 2005: Universitätsklinikum Graz, Abteilung für Pulmonologie (4 Wochen)

Juli 2006: Universitätsklinikum Graz, Abteilung für Gastroenterologie (4 Wochen)

Juli 2007: Barmherzige Brüder Graz Eggenberg, Abteilung für Neurologie und Psychiatrie (4 Wochen)

Februar 2008: Bad Aussee, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie (4 Wochen)

Juli 2009: Barmherzige Brüder Graz Eggenberg, Abteilung für Neurologie und Psychiatrie (4 Wochen)

## Praxisjahr

1. Fächergruppe: 10 Wochen Urologie Station A1 am LKH Graz

2. Fächergruppe: 10 Wochen Neurologie 1 (Stroke Unit) an der LSF Graz

3. Fächergruppe: 5 Wochen Psychiatrie (PS 22) an der LSF Graz

Famulatur für Allgemeinmedizin: 5 Wochen bei Dr. Gerald Sieder in Hengsberg

## **Vertiefte Ausbildungen**

Seminar IPOKRATES – bei Dr. Steve Macky von der Columbia University: „Symptoms, Signs and Interpretation in Internal Medicine“

Neurophysiologie

Angewandte Physiologie

Stationäre Psychosomatik und Psychotherapie: Krankheitsbilder und Therapieansätze

Modernste Methoden zur Messung der Body Composition – Kenntnisse im Umgang mit dem Lipometer

Cased based learning in Klinik und Praxis

ECDL

mehrere Zusatzdiplome in Textverarbeitung (Diktat, Serienbrief, Word etc.)

Führerschein der Klasse B