

Diplomarbeit

**Psychopharmakotherapie in der Schwangerschaft
bei bipolar affektiver Störung und Auswirkungen
auf Mutter und Kind**

eingereicht von

Ingrid Paar

Matrikelnummer: 0433185

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Psychiatrie am LKH Graz

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. et scient. med. Eva Reininghaus

Univ.-Prof. Dr. Dr. Hans-Peter Kapfhammer

Graz, Februar 2011

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

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

Graz, am 12.02.2011

DANKSAGUNGEN

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei meiner ganzen Familie und meinem Freund bedanken.

Meinen Eltern danke ich ganz besonders für die tatkräftige emotionale und finanzielle Unterstützung bei der Erfüllung meines Traumes, Humanmedizin zu studieren. Sie haben mir dadurch eine sehr schöne und erfolgreiche Studienzeit ermöglicht.

Weiters möchte ich mich sehr herzlich bei meiner Hauptbetreuerin, Frau Dr. med. univ. et scient. med. Eva Reininghaus und meinem Zweitbetreuer, Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. Hans-Peter Kapfhammer, für die interessante wissenschaftliche Themenstellung sowie für die stetige Unterstützung bei der Erstellung meiner Diplomarbeit danken.

Abschließend bedanke ich mich bei meinen FreundInnen und StudienkollegInnen für die Bereicherung meines Studentenlebens.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen von Psychopharmaka bei Patientinnen mit bipolarer affektiver Störung während der Schwangerschaft auf Mutter und Kind anhand internationaler Literatur erläutert. Der erste Teil befasste sich mit den Grundlagen der bipolaren Störung in Bezug auf Ätiologie, Pathogenese, Klinik, Diagnostik, bis hin zur Therapie. In den folgenden Kapiteln wurde auf die einzelnen Phasenprophylaktika eingegangen. Begonnen wurde mit einer tabellarischen Auflistung der Studien zu den einzelnen Medikamenten, um den Überblick über die vorliegende Literatur zu bewahren.

Material und Methode: Ich führte eine internationale Literaturrecherche im Pubmed bis 2009 durch. Dabei verglich ich prospektive und retrospektive Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien, Reviews, als auch Fallberichte über die verschiedenen Phasenprophylaktika (Lithium, Valproat, Lamotrigin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Olanzapin, Quetiapin) sowie Benzodiazepine.

Resultate: Zu Lithium gab es einige Studien, die auf keine Risikoerhöhung hindeuteten. Andere hingegen verwiesen auf eine erhöhte Fehlbildungsrate, im Speziellen einer erhöhten Herzfehlbildungsrate. Das Risiko für ein Kind mit Ebstein-Anomalie war - soweit beurteilbar - nicht signifikant erhöht.

Die Ergebnisse meiner Recherche zeigten, dass das Risiko kongenitaler Malformationen nach Valproatexposition während der Schwangerschaft um mehr als das Doppelte erhöht ist. Auch die Lamotriginanwendung sollte in der Schwangerschaft genau abgewogen werden. Das kongenitale Fehlbildungsrisiko war durch Carbamazepin leicht erhöht und Oxcarbazepin führte zu einer erhöhten Herzfehlbildungsrate. Eine Exposition mit dem atypischen Neuroleptikum Olanzapin führte zu keiner nennenswerten Steigerung teratogener Risiken. Möglicherweise besteht aber ein leicht erhöhtes Risiko für Gestationsdiabetes. Allerdings lagen bisher noch kaum Studien dazu vor. Auch über die Anwendung von Quetiapin und Benzodiazepinen in der Schwangerschaft gibt es nur eine sehr begrenzte Anzahl von Untersuchungen, sodass keine Aussage zu den teratogenen Risiken getroffen werden kann.

Konklusion: Generell ist bei der Verschreibung von Psychopharmaka im Rahmen einer Schwangerschaft Zurückhaltung geboten. Wenn die Krankheit der Patientin jedoch eine Therapie erforderlich macht, müssen der Nutzen und das Risiko für Mutter und Kind sorgfältig miteinander abgewogen werden. Valproat, Carbamazepin und Oxcarbazepin sollten meiner Recherche zu Folge vermieden werden. Zu Lithium und Lamotrigin sind die Ergebnisse nicht eindeutig. Olanzapin und Quetiapin scheinen während der Schwangerschaft eher nicht teratogen zu sein, wenngleich mehr Studien zur Bestätigung dieser Aussage nötig wären. Wegen der fehlenden Datenlage zu den Benzodiazepinen während der Schwangerschaft lässt sich meiner Meinung nach dazu keine Konklusion ziehen.

Schlüsselwörter: Bipolare affektive Störung, Stimmungsstabilisatoren, Schwangerschaft, Teratogenität, kongenitale Defekte

ABSTRACT

Objective: The objective of the study was to examine the effects of psychopharmacotherapy of women with bipolar affective disorder during pregnancy on the mother and the baby. At the beginning I explained bipolar affective disorder in general. I thought it was important to write about aetiology, pathogenesis, clinical diagnostics and therapy of this common psychiatric illness. The next chapter included mood stabilizer medication in general. I made a table of each drug at the beginning of the chapter to make sure how much literature is available to each mood stabilizer.

Material and Methods: I performed a circumstantial literature research about the existing literature in Pubmed until 2009. All of the prospective and retrospective case-control and cohort studies, reviews and case reports about each mood stabilizer like Lithium, Valproate, Lamotrigine, Carbamazepine, Oxcarbazepine, Olanzapine, Quetiapine and Benzodiazepines had been explained.

Results: On the one hand there was no increased risk of congenital anomalies after lithium exposure, but on the other hand Lithium was documented to have an increased risk of all kind of congenital malformations especially heart defects. I found no increased risk for Ebstein anomaly. Another result was a two-fold increased risk of congenital malformations after an exposure to Valproate. This drug should be avoided during pregnancy because of the increased risk of neural-tube-defects. It is not clear, if Lamotrigine should be prescribed during pregnancy. The risk of defects was a bit increased after exposure to Carmabazepine and the therapy with Oxcarbazepine showed an increased rate of heart defects. There was not an increased risk of congenital anomalies after an exposure to Olanzapine, but it might cause an increase in gestational diabetes. The small number of existing studies about Quetiapine did not show an increased risk of malformations. Because I did not find enough literature about Benzodiazepines, I cannot give a conclusion about its use during pregnancy of patients with bipolar affective disorder.

Conclusion: Psychopharmacotherapy should be given with cautiousness during pregnancy. If the psychiatric illness of the mother makes a medication necessary, the focus should lie on risk and benefit for both, the mother and the baby.

As I found in my research, Valproate, Carbamazepin and Oxcarbazepin should not be given during pregnancy. It is not clear, if Lithium and Lamotrigin should be prescribed. Olanzapine and Quetiapine do not seem to be teratogen, even though more studies are necessary for verification. Because of the small number of literature above Benzodiazepines, I cannot say much about their teratogenicity.

Key words: Bipolar affective disorder, mood stabilizers, pregnancy, teratogenicity, congenital defects

INHALTSVERZEICHNIS

GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	x
ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	xi
1 EINLEITUNG	1
2 BIPOLARE STÖRUNG	2
2.1 Definition der bipolaren Störung	2
2.1.1 Definition nach ICD-10	2
2.1.2 Definition nach DSM-IV	3
2.2 Historie	3
2.3 Epidemiologie	4
2.4 Ätiologie und Psychodynamik.....	5
2.5 Pathogenese	6
2.6 Klinik, Diagnostik und Differentialdiagnostik	6
2.6.1 Klinik.....	6
2.6.2 Diagnostik.....	7
2.6.3 Differentialdiagnostik	7
2.7 Komorbidität	8
2.8 Prognose und Prädiktion	8
2.9 Medikamentöse Therapie	8
2.9.1 Akuttherapie der Manie	9
2.9.2 Therapie der akuten Depression bei bipolarer Störung	9
2.9.3 Langzeitbehandlung im Rahmen der bipolaren Störung	10
2.10 Psychotherapie.....	12
3 MEDIKAMENTE UND IHRE AUSWIRKUNGEN	13
3.1 Lithium.....	13
3.2 Valproat (Depakine®, Valproinsäure).....	27
3.3 Lamotrigin (Lamictal®)	37
3.4 Carbamazepin (Tegretol®), Oxcarbazepin (Trileptal®)	41
3.5 Olanzapin (Zyprexa®)	47
3.6 Quetiapin (Seroquel®).....	52
3.7 Benzodiazepine.....	55
4 DISKUSSION.....	57

5	KONKLUSION	58
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	61

GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN

ICD 10	International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Version
ff.	folgende Seiten
HPA-Achse	Hypothalamic-pituitary-adrenocortical-/ Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse
SSRI	Selektiver Serotonin Reuptake Inhibitor
ZNS	Zentralnervensystem
LGA	Large for gestational age
mmol/L	Millimol pro Liter
SSW	Schwangerschaftswoche
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4.Edition)
NRAMP	National Register of Antipsychotic Medication in Pregnancy
IQ	Intelligenzquotient
mg/d	Milligramm pro Tag
ECT	Elektrokrampftherapie
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome
BMI	Body Mass Index
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
GQ	General Development Quotient
DQ	Development Quotient
HIV	Human Immunodeficiency Virus

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 3-1: Lithium.....	15
Tabelle 3-2: Valproat (Depakine®, Valproinsäure).....	29
Tabelle 3-3: Lamotrigin (Lamictal®)	38
Tabelle 3-4: Carbamazepin (Tegretol®), Oxcarbazepin (Trileptal®)	43
Tabelle 3-5: Olanzapin (Zyprexa ®)	48
Tabelle 3-6: Quetiapin (Seroquel®).....	52
Tabelle 3-7: Benzodiazepine	55

1 EINLEITUNG

Es ergab sich die Möglichkeit, an der Universitätsklinik für Psychiatrie über das interessante Thema der Psychopharmaka während der Schwangerschaft von manisch-depressiven Patientinnen und deren Auswirkungen auf Mutter und Kind schreiben zu können. Es war mir sehr wichtig, dass ich eigenständig arbeiten konnte. Da war eine Literaturrecherche zu diesem überaus interessanten und fächerübergreifenden Thema in Bezug auf Psychiatrie, Kinder- und Jugendheilkunde und Gynäkologie genau richtig für mich.

Dieses Thema ist, durch die hohe Anzahl von Patientinnen mit bipolarer Störung im gebärfähigen Alter, gesellschaftlich sehr wichtig.

Meine Betreuerin stellte das Thema und gab einen groben Rahmen vor. Die genaue Ausführung und Planung war jedoch meiner freien Hand überlassen, was mir sehr entgegenkam. So lernte ich wissenschaftliches Arbeiten, vor allem im Pubmed, kennen.

Bereits zu Beginn meiner Literaturrecherche erkannte ich, dass zu Lithium sehr viele Studien und Artikel verfügbar waren. Leider war die Datenlage gerade in Bezug auf die Medikamente Valproat und Lamotrigin eher auf schwangere Patientinnen mit Epilepsie beschränkt. Teilweise schloss ich in meine Arbeit wegen fehlender Datenlage in Bezug auf Studien auch Fallberichte ein.

Um den Lesefluss dieser Diplomarbeit nicht zu beeinträchtigen, verzichtete ich auf geschlechtsspezifische Formulierungen.

2 BIPOLARE STÖRUNG

2.1 Definition der bipolaren Störung

2.1.1 Definition nach ICD-10

Es handelt sich um eine Störung, die durch wenigstens zwei Episoden charakterisiert ist, in denen Stimmung und Aktivitätsniveau des Betroffenen deutlich gestört sind. Als bipolare Störung bezeichnet man den Zustand von einmal gehobener Stimmung, vermehrtem Antrieb und Aktivität (Hypomanie oder Manie), dann wieder einer Stimmungssenkung und vermindertem Antrieb und Aktivität (Depression). Ebenfalls als bipolar zu klassifizieren sind wiederholte hypomanische oder manische Episoden.

Laut ICD-10 unterscheidet man bei den affektiven Störungen u. a. die Kategorien manische Episode (F 30), depressive Episode (F 32), bipolare affektive Störung (F 31) und rezidivierende depressive Störung (F 33) (Tölle et Windgassen, 2006, p. 236).

Die manische Episode ist durch eine gehobene, expansive oder gereizte Stimmung von mindestens einwöchiger Dauer und 3 oder 4 der typischen Symptome der Manie (siehe unten) gekennzeichnet.

Man spricht von einer Hypomanie, wenn bei mindestens 4-tägiger Dauer eine weniger schwere Beeinträchtigung der Lebensführung diagnostiziert wird.

Die bipolare affektive Störung ist gekennzeichnet durch das Auftreten von verschiedenartigen Verstimmungsepisoden (manischen, hypomanischen, depressiven, gemischten), wenn im Verlauf eine depressive und mindestens eine manische, gemischte oder hypomanische Episode aufgetreten ist.

In der depressiven Episode wird zwischen leichten, mittelgradigen und schweren depressiven Episoden mit einer Dauer der Verstimmung von mindestens zwei Wochen unterschieden. Für die leichte und mittelgradige müssen mindestens zwei der für depressive Verstimmungen charakteristischen Symptome wie

Freudlosigkeit, verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdung vorliegen. Für schwere Episoden sind hingegen alle drei Symptome erforderlich. Charakteristisch für die rezidivierende depressive Episode ist, dass sich in der Vorgeschichte mindestens eine depressive Episode, jedoch keine hypomanische oder manische Episode findet.

Nicht dem Vollbild depressiver oder bipolarer Verstimmungen entsprechen anhaltende affektive Störungen – die Dysthymie und die Zykllothymie. Sie sind gekennzeichnet durch mindestens zwei Jahre anhaltende Verstimmungszustände. Dysthymie bezeichnet eine chronische unterschwellige depressive Verstimmung. Von Zykllothymie spricht man, wenn sich unterschwellige Stimmungsschwankungen – an der Grenze zum Normalen - zwischen Depression und Manie zeigen (Lenz et Küfferle, 2008, p. 249 ff.).

2.1.2 Definition nach DSM-IV

Als „unipolar“ werden Verstimmungszustände mit rein depressivem Charakter beschrieben.

Zu den bipolaren Störungen werden als „bipolar I“ Erscheinungsformen mit mindestens einer manischen oder gemischten Episode (zusätzlich zu depressiven Episoden) gezählt. Man bezeichnet Verläufe als „bipolar II“, wenn es neben dem Auftreten depressiver Episoden auch zum Auftreten hypomanischer Verfassungen kommt, nicht aber zu manischen Episoden. Dazu können auch andere nicht voll ausgeprägte Erscheinungen mit hypomanischen Verfassungen gehören.

Treten Verstimmungsbilder im Rahmen somatischer Erkrankungen, bzw. im Zusammenhang mit Drogen oder Medikamenten auf, zählen sie laut DSM-IV auch zum Oberbegriff der affektiven Störungen (Lenz et Küfferle, 2008, p. 257 - 258).

2.2 Historie

„Im Altertum beschrieb Hippokrates (460 – 377 v. Chr.) das Krankheitsbild der Melancholie als eines mit Essensverweigerung, Schlaflosigkeit, Gereiztheit und Ruhelosigkeit einhergehend. Galen, ein römischer Arzt (201-131 v. Chr.), erkannte

zusätzlich, dass Manie und Melancholie chronische, wiederkehrende Erkrankungen sind. Aretaeus von Cappadocia (2. Jhd v. Chr.) stellte als Erster einen Zusammenhang zwischen den Krankheitsbildern Manie und Melancholie her. Falret und Baillarger (Frankreich 19. Jhd.) beschrieben unabhängig voneinander Manie und Depression als Ausprägung derselben Krankheit („La folie à double forme“) und Ersterer beschrieb bereits mit der „folie circulaire“ die kontinuierliche Abfolge von Manie und Melancholie (ICD-9: „zirkuläre Verlaufsform der manisch-depressiven Psychose“). Griesringers Beschreibungen (1845) von jahreszeitlichen Verlaufsveränderungen und rascher Phasenabfolge erinnern sowohl an die „saisonal abhängigen Störungen“, als auch an das „Rapid cycling“. Mit der 6. Auflage seines Lehrbuches (1899) hatte Kraepelin sich endgültig auf eine dichotome Aufteilung „manisch-depressives Irresein“ (zirkuläre Psychosen und einfache Manien) und „Dementia praecox“ (schizophrene Verläufe) festgelegt. Diese Dichotomie sollte die psychiatrische Klassifikation über Jahrzehnte beeinflussen. Eugen Bleuler (1924) sah „Die Gruppe der Schizophrenien“ als Pol eines Kontinuums, dessen anderes Ende „manisch-depressive Erkrankungen“ darstellten. Leonhard (1957) führte aufgrund von Verlaufs- und Familienuntersuchungen die Trennung zwischen unipolaren und bipolaren Verläufen ein. Jules Angst und Carlo Perris belegten unabhängig voneinander 1966, dass zwei Krankheitsbilder mit den unipolaren und den bipolaren affektiven Störungen bzw. Erkrankungen vorliegen. Dies ist uns heute sowohl im ICD-9 und ICD-10 als auch im DSM-IV geläufig (Gastpar et al., 2003, p. 141).“

2.3 Epidemiologie

Die Prävalenz der affektiven Psychosen wird in der Literatur mit 0.5 bis 2.0% angegeben. Das Lebenszeitrisiko liegt bei bis zu 18% (Tölle et Windgassen, 2006, p. 236-237).

Bipolare affektive Psychosen haben ein Mortalitätsrisiko von ca. 1%. Unipolar verlaufen 65% der affektiven Psychosen. Einen bipolaren Verlauf weisen etwa 30% auf. Der durchschnittliche Erkrankungsbeginn liegt bei unipolaren Depressionen zwischen 30 und 45 Jahren und bei bipolaren Erkrankungen zwischen 20 und 35 Jahren. Die Altersdepression ist die häufigste psychische

Erkrankung bei über 65-Jährigen mit einer geschätzten Prävalenz von mindestens 10%. (Möller et al., 2009, p. 80 - 81).

Für Bipolar-I-Störungen geht man von einer Lebenszeitprävalenz von 1% aus und bei den Bipolar-II-Störungen beträgt sie 0.5%. Wenn man jedoch auch leichte (subsyndromale) Formen miteinbezieht, so erhöht sich die Rate bis auf 5%. Bei Frauen und Männern treten bipolare affektive Störungen mit gleicher Häufigkeit auf. Jedoch überwiegen bei Patienten mit einem „Rapid cycling“ (d.h. mit vier oder mehr Phasen im Jahr) die Frauen im Verhältnis 3:1. Ein erhöhter Frauenanteil wurde ebenfalls bei Bipolar-II-Störungen beobachtet. Eine Prognose kann im Einzelfall schwer gestellt werden, da sehr vielfältige individuelle Verläufe bekannt sind. Die Prognose verschlechtert sich jedoch, je kürzer freie Intervalle und je häufiger Krankheitsphasen auftreten. Die freien Intervalle können in sehr schweren Fällen sogar gänzlich verschwinden. Der Patient kann chronisch zwischen manischen und depressiven Phasen schwanken. Diese Entwicklung kann durch frühzeitige Einstellung des Patienten auf „Mood Stabilizer“ („d.h. Stimmungsstabilisatoren“) gehemmt werden (Gastpar et al., 2003, p. 145).

2.4 Ätiologie und Psychodynamik

Dem heutigen Wissenstand zu Folge spricht man von einer multifaktoriellen Ätiologie. Zwillingsuntersuchungen gehen mit einer Konkordanzrate von 80% bei eineiigen Zwillingen und 20% bei zweieiigen Zwillingen bei der bipolaren affektiven Störung einher. Kopplungs- und Assoziationsanalysen ergaben bei bipolarer Störung keine eindeutigen Ergebnisse. Zusammenfassend ist von einer genetischen Vulnerabilität auszugehen. Die Ätiologie kann damit nicht insgesamt erklärt werden, vielmehr aber die ausgeprägte Krankheitsbereitschaft (Tölle et. Windgassen, 2006, p. 250-251).

Ähnlich wie bei der unipolaren Depression wird auch bei der bipolaren Störung eine Ätiologie mit sowohl biologischen (gestörte noradrenerge Funktion im ZNS) als auch psychosozialen Faktoren angenommen. Leiden beide Elternteile an einer bipolaren Störung, steigt das Risiko für ihre Kinder auf 50% (Gastpar et al., 2003, p. 146).

2.5 Pathogenese

Am Beginn des Krankheitsverlaufs stehen oft konstitutionelle (genetische) Faktoren mit frühkindlichen psychologischen und/ oder körperlichen Traumatisierungen. Diese bewirken ein so genanntes biologisches „priming“ (eine latente Überempfindlichkeit für erregende Neurotransmitter). Spätere erneute Belastungen reaktivieren die „biologische Narbe“ und es kommt zu der Einleitung einer Überstimulation aus zentralen Hirnstrukturen, welche via Signaltransduktionsstörung von Glukokortikoidrezeptoren eine erhöhte Stressbereitschaft auslösen. Diese führen zu umfangreichen Störungen von Feedback-Mechanismen in der HPA-Achse (hypothalamic-pituitary-adrenocortical-/Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse). In der Folge können diese eine pathologische psycho-biologische Stressreaktion mit Störungen im Kortisolspiegel und der Transmitterbalance (Depression) auslösen. Rezidive führen zur zunehmenden Automatisierung des nächsten Rezidivs. Es kommt zum so genannten Kindling-Phänomen („Erlernen der Erkrankung“): Darunter versteht man die Tendenz zur Verselbständigung der Episoden, Übergang zum bipolaren Verlauf, bzw. Verkürzung der symptomfreien Intervalle (Gastpar et al., 2003, p. 132 - 134).

2.6 Klinik, Diagnostik und Differentialdiagnostik

2.6.1 Klinik

Zu den Symptomen der bipolaren Erkrankung zählt u. a., dass die Bereiche Befindlichkeit, Antrieb, Affizierbarkeit und Biorhythmen betroffen sind. Viele Patienten mit manischen Symptomen, vor allem in der Hypomanie, erleben sich selbst nicht als krank, sondern als leistungsfähiger. Auch im Vollbild der Manie führen oft erst die Probleme im sozialen und familiären Bereich zu einer Behandlung. Manische Phasen führen oft zu erheblichen Problemen im familiären Bereich und zum Zerbrechen von Partnerbeziehungen. Im Rahmen der manischen Selbstüberschätzung kommt es oftmals zu einer Verminderung der

Realitätswahrnehmung daraus folgt oft unbedachtes und riskantes Verhalten, wie sinnlose Einkäufe, vermehrte Geldausgabe, etc.. Beherrscht wird das klinische Bild zumeist von einer euphorischen Stimmung (manchmal mit dysphorischen Zügen kombiniert) mit Rededrang, vermindertem Schlafbedürfnis und Hyperaktivität (Gastpar et al., 2003, p. 141).

2.6.2 Diagnostik

Die Diagnose affektiver Erkrankungen stellt man primär klinisch auf der Basis des erhobenen psychopathologischen Befundes (damit sind Rating-Skalen, gezielte Explorationsfragen, spontan geschilderte Beschwerden, gemeint). Weitere Diagnosekriterien sind: der Verlauf, die gezielte Anamnese sowie die Berücksichtigung ätiologischer Faktoren, wie Auslöser, Konflikte, familiäre Häufung organische Erkrankung, etc. (Möller et al., 2009).

2.6.3 Differentialdiagnostik

Sowohl bei anderen psychischen Erkrankungen, als auch im Rahmen körperlicher Erkrankungen und Substanzmissbrauch, wie Alkohol, Drogen, Medikamente, können Verstimmungen auftreten.

Verstimmungen im Rahmen psychiatrischer Erkrankungen finden sich u. a. bei Neurosen und Belastungsstörungen, Schizophrenie (schizoaffektive Störung) und hirnorganischen psychischen Störungen, wie Demenz. Im Rahmen von Allgemeinerkrankungen können Verstimmung z. B. bei Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Gefäßerkrankungen und Stoffwechselstörungen (wie Schilddrüsendysfunktionen, Morbus Cushing, Diabetes oder Folsäuremangel) auftreten.

Verstimmungen können aber auch direkt mit psychotropen Substanzen als Zeichen der Abhängigkeit, eines Entzugs oder einer Intoxikation zusammenhängen (Lenz et Küfferle, 2008, p. 258 - 259).

2.7 Komorbidität

Die häufigsten Zweit – oder Dritt Diagnosen bei bipolaren Störungen sind Persönlichkeitsstörungen, dysthyme und phobische Störungen und Alkoholbedingte Störungen (Gastpar et al., 2003, p. 129).

2.8 Prognose und Prädiktion

Allgemein ist die Prognose der affektiven Episode, definiert als medizinische und soziale Remission, gut. Bei längeren Krankheitsverläufen verschlechtert sich die Prognose deutlich:

Suizid begehen etwa 15% der Patienten. Außerdem besteht eine erhöhte Mortalität durch Unfall und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Zur Chronifizierung über mindestens 2 Jahre kommt es in ca. 15-30%. Remissionen werden aber auch nach vielen Jahren dokumentiert. Als schweres psychosoziales Defizit ist die erhebliche Rezidivneigung mit der Tendenz der Intervallverkürzung bis ins hohe Alter zu nennen.

Eine Prädiktion von solch unerwünschten Ereignissen kann nur mit großer Vorsicht gegeben werden. Die Vorhersage kann durch Risikofaktoren für Chronifizierung oder Suizidalität gestützt werden. Wichtig für die Vorhersage ist auf alle Fälle der bisherige Verlauf: Weitere Rezidive werden immer wahrscheinlicher, je häufiger Rezidive auftreten (Gastpar et al., 2003, p. 131).

2.9 Medikamentöse Therapie

Das Ziel der Therapie bipolarer Störungen ist es, die damit verbundene Morbidität und Mortalität zu senken. Dies bedeutet die psychosozialen Folgen der Phasen der Krankheit und den Schweregrad zu minimieren (Gastpar et al., 2003, p. 146).

2.9.1 Akuttherapie der Manie

Es ist oft schwer, eine Einsicht der Behandlungsbedürftigkeit bei manischen Patienten zu erreichen, weil sie sich subjektiv häufig nicht krank fühlen. Ein ideales Medikament zur Behandlung ist derzeit nicht bekannt. Meist ist eine stationäre Behandlung notwendig, um sorgfältig die einzelnen Behandlungsalternativen in Bezug auf Nebenwirkungen, Wirkungseintritt und nötige Compliance abzuwiegen. Lithium gilt als Medikament der ersten Wahl. Auch Valproinsäure scheint eine ähnliche Wirkung wie Lithium zu haben. Wenn Patienten auf eine Substanz alleine nicht ansprechen, empfiehlt sich eine Kombination zweier Stimmungsstabilisatoren, wie Valproinsäure und Lithium. Widersprüchlich sind die Ergebnisse über Carbamazepin. Typische Neuroleptika, wie Haloperidol und Zuclopenthixol, haben noch ihren berechtigten Einsatz. Der Vorteil dieser Medikamente beruht im raschen Wirkungseintritt. Er wird hingegen von den deutlichen Nebenwirkungen, wie Neuroleptika-induzierter Depression und extrapyramidalen Symptomen, überschattet. Weniger extrapyramidale Störungen und kaum Neuroleptika-induzierte Depressionen bieten die neueren atypischen Neuroleptika wie Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Aripiprazol und Ziprasidon. Durchaus antimanisch wirksam sind auch Benzodiazepine wie Clonazepam. Valproinsäure spricht am raschesten therapeutisch an (innerhalb von 3 bis 10 Tagen), gefolgt von Lithium (14 bis 21 Tage). Bei der Therapie der akuten Manie sollten Neuroleptika das Mittel 2. Wahl darstellen (Gastpar et al., 2003, p. 147).

2.9.2 Therapie der akuten Depression bei bipolarer Störung

Die Behandlung der akuten Depression im Rahmen einer bipolaren Störung unterscheidet sich prinzipiell keinesfalls von der Behandlung unipolarer Depressionen (Gastpar et al., 2003, p. 147).

Generell werden bei depressiven Störungen sedierende und nicht-sedierende Antidepressiva, aber auch Lithium eingesetzt. Zusätzlich können möglicherweise niedrigpotente Neuroleptika oder Benzodiazepine notwendig sein (Möller et al., 2009, p. 101).

Es kann unter antidepressiver Therapie ein rascher Wechsel aus der Depression in die Manie auftreten. Dies kann innerhalb von Stunden passieren. Hierbei gibt es große Unterschiede bei den verschiedenen Antidepressiva. Die so genannte „Switch-Rate“ wird bei SSRI deutlich niedriger als bei trizyklischen Antidepressiva beschrieben (Gastpar et al., 2003, p. 147).

2.9.3 Langzeitbehandlung im Rahmen der bipolaren Störung

Ähnlich wie bei der unipolaren Depression werden auch bei der bipolaren Störung Akuttherapie, Erhaltungstherapie (im ersten Jahr nach dem Abklingen der Akutphase) und prophylaktischer Therapie unterschieden. Die Erhaltungstherapie ist im Anschluss an die manische bzw. depressive Episode indiziert. Das Ziel der Medikamentenwahl und Dosierung stellt die Symptombefreiheit dar. Meist ist bei Patienten mit bipolarer Störung eine langjährige, oft lebenslängliche medikamentöse Phasenprophylaxe notwendig. Ein plötzliches Absetzen kann schwere Rückfälle zur Folge haben. Daher sollte bei einer Phasenprophylaxe immer auch auf die Compliance geachtet werden.

Lithium ist vor allem im Rahmen der euphorischen Manie, positiver Familienanamnese, freien Intervallen und Suizidalität das Mittel der 1. Wahl. Da bei ca. 40% der Patienten Lithium keine oder keine ausreichende Wirkung zeigt, sollte auf andere Stimmungsstabilisatoren, wie Valproinsäure oder Carbamazepin, umgestellt werden. Nebenwirkungen in Bezug auf Lithium sind unter anderem feinschlägiger Tremor, Störung der Schilddrüsenfunktion, Polyurie und Polydipsie sowie Gewichtszunahme.

Eine Langzeitbehandlung mit Carbamazepin ist vor allem für „Lithium non responder“ (Patienten, die auf Lithium nicht ansprechen) indiziert. Außerdem kann Carbamazepin zusätzlich zu Lithium die phasenprophylaktische Wirkung erhöhen (für „Lithium partial responder“). Auftretende Nebenwirkungen, die mit einer Carbamazepin-Einnahme einhergehen, sind Appetitlosigkeit, Übelkeit, Schwindel und dermatologische Reaktionen. Beachtet werden müssen die Wechselwirkung von Carbamazepin mit anderen Medikamenten (u.a. Herabsetzung der Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva) und die Teratogenität.

Valproinsäure wird als Phasenprophylaxe vor allem bei Patienten mit dysphorischer Manie und Patienten mit raschem Phasenwechsel („Rapid cycling“) eingesetzt (Gastpar et al., 2003, p. 147-149).

Die Nebenwirkungen der Valproinsäure sind vor allem gastrointestinale Beschwerden, Gewichtszunahme und gelegentlich Alopezie. Vereinzelt wurden jedoch auch Pankreatiden und vital bedrohliche hepatische Komplikationen dokumentiert. Deshalb sind entsprechende Laborkontrollen zu beachten (Tölle et Windgassen, 2006, p. 366).

Lamotrigin wird als Stimmungsstabilisator, insbesondere zur Prävention depressiver Episoden, bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung eingesetzt. Nebenwirkungen unter Lamotrigin sind Hautveränderungen, Blutbildveränderungen, asymptomatische Erhöhung der Leberwerte, Übelkeit, Müdigkeit, Diplopie, Schwindel, Tremor und Ataxie. Bei Patienten mit einer Valproinsäure-Zusatztherapie muss Lamotrigin einschleichend dosiert werden. Dies muss vor allem wegen der Gefahr von schweren Hautauschlägen bis hin zu Multiorganversagen erfolgen, da Valproinsäure den Abbau von Lamotrigin verlangsamt. Lamotrigin ist bei schweren Nierenschäden kontraindiziert (Rothenhäusler et Täschner, 2007, p. 132-139).

Olanzapin wird sowohl als antimanisches Medikament, als auch als Mood Stabilizer eingesetzt. Es ist auch eine intramuskuläre Applikationsform zur raschen Beherrschung von Agitationen verfügbar. Zur Rezidivprophylaxe sind oral initial 10 mg zulässig. Quetiapin wird als Antimanikum verschrieben. Diese atypischen Neuroleptika zeigen im Vergleich zu den typischen Neuroleptika eine signifikant geringere dosisabhängige Wahrscheinlichkeit für EPS (Extrapyramidal motorische Symptome). Sowohl Olanzapin als auch Quetiapin führen zu Gewichtszunahme. Quetiapin führt außerdem zu Sedierung. Als Nebenwirkungen von Olanzapin ist insbesondere ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung metabolischer Symptome wie Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Ketoazidose oder eine pathologische Glukosetoleranz, bekannt (Rothenhäusler et Täschner, 2007, p. 112-132).

2.10 Psychotherapie

Als spezielle Psychotherapieverfahren haben sich die kognitive Verhaltenstherapie und die interpersonelle Therapie als günstig erwiesen. Diese beiden Therapieverfahren setzen sich unter anderem zusammen aus Korrektur negativer Realitäts- und Selbstbewertungen, den schrittweisen Aufbau von Aktivitäten nach dem Verstärker-Prinzip, die Förderung des Selbstwertgefühls und sozialer Kompetenz sowie die therapeutische Beeinflussung der Interaktionen des Depressiven mit seinen nahen Bezugspersonen.

Die Bearbeitung der Alltagsprobleme in kleinen Schritten stellt das zentrale Element der kognitiven Verhaltenstherapie dar. Allgemein gilt es als Ziel dieser Therapie, die Fähigkeit zur Bewältigung von Lebensproblemen aufzubauen. Wenn psychodynamische Konflikte vorliegen, kann eine psychoanalytische oder tiefenpsychologisch fundierte Therapie erfolgen. Ziel dieser Therapieform ist es, das „Grunddrama“ in der Biografie des Patienten aufzudecken. Ein weiterer wichtiger Punkt ist es, prämorbid Persönlichkeitszüge wie Selbstüberforderung, Nicht-nein-sagen-Können, Selbstunsicherheit oder Hemmungen anzugehen und zu bearbeiten. Eine Paar- bzw. Partnertherapie kann bei gravierenden Beziehungsstörungen durchgeführt werden. Generell setzt sich die Kombination von Psychotherapie und Pharmakotherapie mehr und mehr durch (Möller et al., 2009, p. 102).

Wichtig (u. a. für die Compliance) ist, dass die Patienten über die Art der Erkrankung, die Diagnose und das Therapiekonzept aufgeklärt werden (Psychoedukation). Dies führt zu einer Förderung der Akzeptanz der Medikation und der Mitarbeit des Patienten.

Eine weitere Therapiemöglichkeit, v. a. als Ultima ratio bei wahnhaften, psychotischen Störungen, Stupor, hochgradiger Suizidalität oder Resistenz auf die Antidepressiva-Therapie, ist die Elektrokrampftherapie. Die Behandlung wird in Kurznarkose mit Muskelrelaxation und Beatmung durch einen Anästhesisten durchgeführt. Dabei kommt es zu einer Induktion eines generalisierten Krampfanfalles des ZNS unter kontrollierten Bedingungen.

3 MEDIKAMENTE UND IHRE AUSWIRKUNGEN

3.1 Lithium

Untersuchung: Name, Art der Studie, Jahreszahl	Anzahl untersuchter Mütter/ Kinder	Zeitpunkt der Lithiumexposition	Ergebnisse
Weinstein et Goldfield, Registry of Lithium Babies, retrospektive Studie, 1975	143 Neugeborene	Schwangerschaft	Inzidenzen: <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Anomalien (3%) • kongenitalen Herzfehler (0,4%) • Trikuspidalatresie (0,09%) • Ebstein-Anomalie (0,005%)
Jacobson et al., prospektive kontrollierte Multi-Center Studie, 1992	138 Schwangere, 148 in der Kontrollgruppe	1. Trimester	Bei Lithiumexposition: <ul style="list-style-type: none"> • Signifikant ↑Geburtsgewicht • Keine signifikant ↑ Malformationsrate (2,8% vs. 2,4%) • ↑Schwangerschafts-Abbruchrate 10% vs. 6% (nicht statistisch signifikant) • 4 Malformationen (Lithium) vs. 3 (Kontrollen)
Schou et al., Registry of Lithium Babies, retrospektive Studie, 1973	118 Neugeborene	1. Trimester	<ul style="list-style-type: none"> • Malformationen gesamt (11 = 9,3%) • Gelbsucht (2) • Struma (1) • Asphyxie (1) • „Floppy infants“ (2) • ↓ teratogener Effekt als in Tierstudien mit Ratten und Mäusen
Troyer et al., „Registry of Lithium Babies“ und	84 der 252 Fälle aus dem „Registry of Lithium Babies“,	Schwangerschaft	Fälle von „International Registry of Lithium Babies“: <ul style="list-style-type: none"> • Frühgeburt (35,7%) • LGA (Large vor gestational age)

Kohortenstudie, 1993	350 Fälle aus einer Kohortenstudie (siehe Kallen et Tandberg)		im Vergleich zu reifen Kindern (37 vs. 15%) Fälle aus der Kohortenstudie: <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz Frühgeburt 2.5-fach ↑ • Keine Änderung der LGA-Kinder
Reis et Kallen, „Swedish Medical Birth Register“, „Register of Congenital Malformations and the Hospital Discharge Register“, 2008	958.729 Mütter (davon 79 Mütter mit Lithiumexposition)	Früh-schwangerschaft	In der Gruppe mit Lithiumexposition: <ul style="list-style-type: none"> • Kongenitale Malformation nicht näher klassifiziert (8) • Herzfehler (4) • hohe Herzfehlbildungsrate (5,1%), aber relativ milde Defekte • Down-Syndrom (1) • Hautfehlbildung (1) • Instabile Hüfte (2)
Schou, prospektive Follow-up-Studie, Dänemark, 1976	60 Kinder ohne Malformation bei Geburt mit Lithiumexposition in utero vs. 57 Geschwister ohne Lithiumexposition	in utero (18 nur 1. Trimester und 42 während der gesamten Schwangerschaft)	<ul style="list-style-type: none"> • 10 Kinder mit Entwicklungsverzögerung vs. 6 in der Kontrollgruppe • Kein signifikanter Unterschied
Newport et al., prospektive Studie, 2005	10 Teilnehmerinnen, kombiniert mit 32 Fällen aus „Medline- und PsycINFO“)	Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> • Gleiche Lithiumkonzentration im maternalen Blut und im Nabelschnurblut • Lithium = plazentagängig • Signifikant ↓ APGAR-Score • Signifikant ↑ Krankenhausaufenthalt • ↑ perinatale Komplikationsrate bei höheren Lithiumkonzentrationen während der Geburt • Signifikant ↑ ZNS- und neuromuskuläre Komplikationen bei hoher Lithiumexposition
Kallen et Tandberg, Kohortenstudie, University of	350 Neugeborene, davon 41 mit Lithium-	Schwangerschaft	41 mit Lithium-Monotherapie: <ul style="list-style-type: none"> • Tod, neonatal (4) • Malformierte Kinder (5)

Lund, Schweden, 1983	Monotherapie		<ul style="list-style-type: none"> • Fehlgebildet und tot (2) • Herzdefekte (3) • Ebstein-Anomalie (0)
Van Gent et Verhoeven, prospektive Studie, 1992	11 Schwangere mit insgesamt 16 Kindern (5 nahmen Lithium während der Schwangerschaft ein)	Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Komplikationen • Rezidivrate mit Medikation (13%) • Rezidivrate ohne Medikation (41%)
Stewart et al., Art der Studie nicht bekannt, 1991	21 Schwangere mit ↑ Risiko für Puerperal-psychose, davon 5 mit Lithium während der Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> • während der gesamten Schwangerschaft (1) • 3. Trimenon (4) • Beginn mit der Lithiumtherapie unverzüglich nach der Geburt (16) 	<ul style="list-style-type: none"> • Totgeburt (1) • evtl. positiver Effekt einer Prophylaxe von Lithium kurz nach der Geburt • Psychotisches Rezidiv während Lithiumprophylaxe (2)
Robert et al., Case report, „Birth Defects registry“, 1990	1 Kind	1. Trimester	<ul style="list-style-type: none"> • Hypothyreose • Ektopie der Schilddrüse • Vorhofseptumdefekt

Tabelle 3-1: Lithium

Lithium wurde 1817 als Element entdeckt und wurde in der Medizin verwendet, um Arthritis zu behandeln. 1949 wurde Lithium zur Therapie von psychotischen Zuständen vorgeschlagen. (Wakarny, 1988, p. 593-596).

Lithium wurde über vierzig Jahre lang während der Schwangerschaft verschrieben (Newport et al., 2005, p. 2162). Da die bipolare Störung ca. 1 bis 2% der Frauen im gebärfähigen Alter betrifft, ist die Risikoabschätzung zwischen Therapieabbruch und Weiterführung der gewohnten Therapie mit dem Stimmungsstabilisator Lithium besonders wichtig (Adele et al., 179ff.).

Seit langer Zeit gibt es viele Diskussionen, ob Lithium in der Schwangerschaft weitergeführt werden sollte, da der Zusammenhang mit teratogenen Effekten in sehr unterschiedlichem Ausmaß gefunden wurde.

Besonders die Ebstein-Anomalie fand immer wieder Erwähnung. Diese Anomalie wurde erstmals 1866 von Wilhelm Ebstein beschrieben. Die Inzidenz liegt bei 1 von 20.000 Lebendgeburten (0,005%). Es handelt sich dabei um eine Fehlbildung der Trikuspidalklappe, die eine Verlagerung der Klappe in den rechten Ventrikel und eine Deformierung derselben aufweist. Es gibt 11 Studien zu den Folgen der Lithiumexposition in der Schwangerschaft, 6 davon umfassten Studien mit mehr als 80 Patienten.

Weinstein et Goldfield (1975) beschrieben in ihrer Studie 143 Fälle von Neugeborenen mit Lithiumexposition während des 1. Trimesters. Die Ergebnisse zeigten, dass diese Kinder ein höheres Risiko als vorerst angenommen für kardiovaskuläre Anomalien im Vergleich zu anderen Anomalien haben. Die Autoren beschrieben auch die Unterschiede in der Anzahl von verschiedenen Fehlbildungen. Laut dieser Studie ist das Verhältnis zwischen kongenitalen Herzfehlern im Vergleich zu allen anderen schweren Anomalien (die nicht das Herz betreffen) im „Register of Lithium Babies“ 1:1,3. In einer Zusammenfassung weiterer Artikel zur Lithiumexposition während der Schwangerschaft durch die beiden Autoren lag dieses Verhältnis bei ca. 1:8. Von den 143 Kindern wurden 13 fehlgebildete Kinder dokumentiert. Davon hatten 2 Malformationen des ZNS und des Außenohres. Die 11 anderen Kinder wurden mit kardiovaskulären Fehlbildungen geboren - davon 10 mit schweren Herzfehlern und Malformationen der großen Gefäße und eines mit einer singulären Umbilikalarterie. Im Register wurden zudem 4 Fälle von Ebstein-Anomalie angeführt. Die Studie beschrieb, dass die Inzidenz von schweren kongenitalen Anomalien (die nicht näher kategorisiert wurden) unter Lithiumexposition bei ca. 30 von 1.000 Geburten (3%) liegen dürfte. Die Inzidenz von kongenitalen Herzfehlern liegt bei 4 von 1.000 Geburten (0,4%) (vs. 1% bei gesunden Müttern ohne Medikation), die einer Trikuspidalatresie bei 0,9 von 1.000 (0,09%) (vs. 1 bis 2% bei gesunden Müttern ohne Medikation) und die einer Ebstein-Anomalie bei 0,05 von 1.000 Geburten (0,005%). Es wurde beschrieben, dass möglicherweise Kinder mit Anomalien öfter dokumentiert wurden, als gesunde Kinder. Weiters wird vermutet, dass Lithium die Feten vor anderen nicht-kardiovaskulären Anomalien schützt oder dass sich eine Assoziation zwischen bipolarer Störung und kardiovaskulären Anomalien-unabhängig von der Lithiumexposition- finden lässt. Die Ergebnisse erlauben

daher über die wahre Inzidenz an Fehlbildungen durch Lithiumexposition im 1. Trimester nicht genügend Rückschlüsse. Nichtsdestotrotz sollte mit der Verschreibung von Lithium speziell im ersten Trimester vorsichtig umgegangen werden. Der Nutzen und das Risiko sollten sorgfältig abgewogen werden (Weinstein et Goldfield., 1975).

In der Studie von Jacobson et al. (1992) wurden in einer prospektiven Multicenterstudie 148 Schwangere - mit Lithiumeinnahme im ersten Trimester - eingeschlossen. 138 davon konnten weiter postnatal kontrolliert werden. 148 Frauen im selben Alter und ohne Lithiumtherapie dienten als Kontrollgruppe. In der lithiumexponierten Gruppe wurden 4 Anomalien gefunden: 2 Neuralrohrdefekte (1 davon bei zusätzlicher Carbamazepinexposition), 1 Kind starb u. a. an einer Frühgeburt und 1 Fetus mit Ebstein-Anomalie mit darauffolgendem Schwangerschaftsabbruch in der 16. SSW. In der Kontrollgruppe wurden 3 Malformationen (Ventrikelseptumdefekt, kongenitale Hüftdyslokation und zerebrale Paralyse mit Schiefhals) gefunden. In Bezug auf größere kongenitale Anomalien und der Anzahl der Lebendgeburten ergab sich daher kein Unterschied zwischen den Gruppen (2,8% vs. 2,4%). In der „Lithiumgruppe“ war das Geburtsgewicht jedoch signifikant höher (3.475 g vs. 3.383 g in der Kontrollgruppe). Ein Insulin-ähnlicher Effekt auf den Kohlenhydratmetabolismus von Lithium wurde in diesem Zusammenhang diskutiert. Diese Ergebnisse lieferten die Erkenntnis, dass Lithium kein bedeutendes menschliches Teratogen ist. Eine diskontinuierliche Lithiumeinnahme kann für junge Patientinnen verheerende mentale und physische Folgen haben. Laut dieser Studie sollten daher Frauen, die einen Kinderwunsch haben, aber unter schweren affektiven Störungen leiden, die Lithiumtherapie unter Umständen kontinuierlich fortsetzen. Interessant ist jedoch, dass Frauen, die während ihrer Lithiumeinnahme schwanger wurden, wegen vermuteter teratogener Effekte von Lithium, gehäuft einen Schwangerschaftsabbruch vornehmen ließen (10% vs. 6%). Anlass für eine Abtreibung nach Lithiumexposition des Ungeborenen ist nach den Ergebnissen dieser Studie jedoch nicht gegeben, wenn regelmäßige Sonographien und Echokardiographien durchgeführt werden (Jacobson et al., 1992).

In der retrospektiven Studie von Schou et al. (1973) wurden 118 Neugeborene beschrieben, welche während des ersten Schwangerschaftsdrittels in utero mit Lithium exponiert wurden. Unter diesen Kindern waren fünf Totgeburten, sieben starben in der ersten Lebenswoche und eines in den ersten beiden Lebenswochen (insgesamt 13).

Ein fehlgebildetes oder verstorbene Kind wurde in diesem Register retrospektiv jedoch eher angeführt, als ein Kind, welches sich nach Lithiumexposition normal entwickelte. Aufgezeigt wurden 9 Kinder mit nicht näher beschriebenen Malformationen, 2 Kinder mit Down-Syndrom, 2 Fälle von Gelbsucht, 1 Fall von Struma, 1 Fall von Asphyxie und 2 „Floppy infants“. Das Ziel dieser Studie war es, die teratogenen Effekte von Lithium zwischen Tier und Mensch zu vergleichen. Der Fall mit Tierstudien zeigte jedoch, dass der teratogene Effekt beim Menschen viel geringer ist. Ein Vergleich mit einer nicht-exponierten Kontrollgruppe wurde nicht vorgenommen (Schou et al., 1973).

Die Studie von Troyer et al. (1993) beschreibt die Assoziation zwischen maternaler Lithiumexposition und Frühgeburt. Es wurden u. a. 84 der 252 Kinder, welche von 1986 bis 1983 in das „Registry of Lithium Babies“ eingetragen wurden, analysiert. Die anderen 186 Fälle wurden wegen mangelnder Informationen aus der Studie ausgeschlossen. 36% dieser Kinder wurden zu früh geboren. In der Gruppe der zu früh geborenen Kinder waren 37% „Large for gestational age“ im Gegensatz zu den reifen Kindern mit 15%. Obwohl die Mütter der frühgeborenen Kinder während jedem Schwangerschaftsdrittels durchschnittlich eine höhere Lithiumdosis einnahmen, wurde keine direkte Korrelation zwischen der Lithiumdosis und dem Geburtsgewicht oder Grad der Frühgeburt gefunden. Weiters wurde in diese Studie eine Kohortengruppe von 350 Kindern von manisch-depressiven Müttern eingeschlossen. Die Mütter wurden aus verschiedenen Registern von 1973 bis 1979 in Schweden identifiziert. Von all diesen Patientinnen wurden 17% der Feten mit Lithium exponiert (12% davon nur mit Lithium und 5% mit Lithium zusammen mit anderen Psychopharmaka). Die Vergleichsgruppe bestand aus allen zur selben Zeit aufgezeichneten Geburten in Schweden. Von den 41 Kindern mit Lithiumexposition, starben 4, 5 Kinder hatten Malformationen, 2 waren fehlgebildet und starben und 3 hatten Herzdefekte. Leider gab es keine näheren Erläuterungen zu diesen Angaben. Die perinatale

Sterberate war signifikant angestiegen. Man fand keinen generellen Anstieg unter Lithiumtherapie in der Frequenz von Fehlbildungsdiagnosen im Allgemeinen, jedoch war die Anzahl von Herzfehlern höher als vorerst angenommen. Keines dieser Kinder hatte eine Ebstein-Anomalie.

Die Anzahl der exponierten Probanden in dieser Kohortenstudie war gering, man fand aber keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Outcome von Müttern mit Lithiumtherapie und Müttern mit Therapie mit anderen psychotropen Medikamenten. In der Lithium-exponierten-Gruppe war das relative Risiko einer Frühgeburt 2,5-fach erhöht. Es sollte hierbei jedoch auch erwähnt werden, dass Fälle von fehlgebildeten Kindern in den Lithium-Registern vielfach häufiger dokumentiert wurden, als gesunde Kinder. Obwohl man ein geringeres Fehlbildungsrisiko entdeckte als erst angenommen, empfahlen die Autoren Lithium in der Frühschwangerschaft nicht einzunehmen (Troyer et al., 1993; Kallen et Tandberg, 1983).

Eine weitere Studie wurde von Reis et Kallen (2008) verfasst. Von all den 958.729 Müttern (daraus resultierten 973.767 Kinder), die in diese Studie in Schweden von 1995 bis 2005 eingeschlossen wurden, nahmen nur 79 während der Schwangerschaft Lithium ein. Die Mütter wurden entweder wegen einer bipolar affektiven Störung oder Schizophrenie mit Lithium therapiert. Von diesen 97 Müttern hatten 8 Kinder nicht näher klassifizierte kongenitale Malformationen, ein Kind hatte Down-Syndrom, eines eine Hautfehlbildung, 2 eine instabile Hüfte und 4 eine Herzfehlbildung. Davon wurden ein Neugeborenes mit Vorhofseptumdefekt mit Mitral- und Trikuspidalkappenfehler, 1 mit Mitralinsuffizienz und Hypospadie, 1 mit Ventrikelseptumdefekt und 1 mit offenem Ductus Arteriosus dokumentiert. Obwohl die Rate von kardialen Malformationen mit 5,1% hoch war, waren die Defekte vergleichsweise relativ mild (Reis, M. et Kallen, B., 2008).

In der Studie von Schou (1976) wurde die motorische und mentale Entwicklung von 60 Kindern mit Lithiumexposition im Vergleich zu ihren eigenen Geschwistern (57 Kinder), welche in utero nicht mit Lithium exponiert wurden, untersucht. Die Studie basierte auf der Antwort der Mütter auf einen einheitlichen Fragebogen. Die Gruppengrößen und die Geschlechterverteilung waren in etwa gleich. Keines der Kinder wurde direkt untersucht. Von den Lithium exponierten Kindern waren 10

abnormal entwickelt (davon hatten 6 eine vorübergehende und 4 Kinder eine dauerhafte Entwicklungsverzögerung). Von diesen 10 Kindern wurden 3 Kinder nur bis zum 1. Trimester mit Lithium exponiert, die anderen 7 während der gesamten Schwangerschaft. Bei den 57 Kontrollen durch die Geschwister wurden 6 Kinder mit persistierender abnormaler Entwicklung gefunden. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist daher statistisch nicht signifikant. Kritikpunkte dieser Studie sind, dass diese einerseits auf der subjektiven Einschätzung der Mütter in Bezug auf die Entwicklung ihrer Kinder basiert, andererseits die Kinder mit Lithiumtherapie wahrscheinlich genauer untersucht wurden, als ihre Geschwister in der Kontrollgruppe. Obwohl diese Studie die größte ihrer Art ist, werden in Zukunft noch größere Studienpopulationen untersucht werden müssen. Man kam zum Ergebnis, dass ein Kind, welches nach Lithiumexposition in utero ohne Malformationen zur Welt kommt, kein wesentlich erhöhtes Risiko in Bezug auf motorische oder mentale Entwicklungsstörungen als andere Kinder hat (Schou, 1976).

Die Ziele der Studie von Newport et al. (2005) waren u. a. die Durchgangsraten von Lithium durch die Plazentapassage zu quantifizieren. Außerdem wollte man aufzeigen, ob es eine Verbindung zwischen den Lithiumkonzentrationen und einem schlechteren Outcome bei den Geburten gab. Des Weiteren untersuchte man, ob die Lithiumkonzentrationen reduziert werden und ein besseres Ergebnis zu erwarten wäre, wenn Lithium lediglich kurz vor der Geburt verschrieben werden würde.

Um die Lithiumkonzentration festzustellen, wurden nach der Geburt mütterliches Blut und Nabelschnurblut als Probe entnommen. Außerdem wurden Daten von 10 Müttern prospektiv gesammelt. Dabei wurde das Outcome bei Geburt beschrieben. Diese Daten wurden später mit den Resultaten von MEDLINE- und PsycINFO-Suchergebnissen kombiniert. Bei diesen Resultaten handelte es sich um 32 Fälle, die mit Lithium über die Geburt hinaus exponiert wurden. Aus der Studie resultierte, dass die Lithiumkonzentration im Nabelschnurblut im Vergleich zum mütterlichen Blut über einen ausgedehnten Bereich von 0,2 bis 2,6 mmol/L gleichmäßig verteilt war.

Bei Kindern mit höherer Lithiumkonzentration bei der Geburt ($> 0,64$ mmol/L) wurden signifikant erhöhte APGAR-Scores, längere Krankenhausaufenthalte (im

Durchschnitt 10 Tage) und eine erhöhte Rate von ZNS- und neuromuskulären Komplikationen festgestellt. Wenn die Lithiumtherapie vor der Geburt für 24 bis 48 Stunden ausgesetzt werden würde, würde daraus eine Reduktion des mütterlichen Lithiums von bis zu 0.28 mmol/L resultieren. Diese Ergebnisse zeigten, dass Lithium zur Gänze durch die Plazentaschranke geht. Eine höhere Lithiumkonzentration bei der Geburt führte zu einer erhöhten perinatalen Komplikationsrate. Die Lithiumkonzentration sollte daher durch eine kurze Therapiepause bis zur Geburt des Kindes reduziert werden (Newport et al., 2005).

Die Studie von Van Gent et al. (1992) handelt von der Beratung bipolarer Patienten, welche einen Kinderwunsch haben. Dazu wurde das „Weinstein Protokoll“ von 1980 verwendet und auf folgende Stadien erweitert: Genetische Beratung - Empfängnisverhütende Maßnahmen beim Beginn der Lithiumtherapie - Absetzen des Lithiums im ersten Schwangerschaftstrimester oder Alternativen geben – Sonographien, um kongenitale Anomalien zu entdecken und niedrige Lithiumspiegel während der Schwangerschaft anzusetzen - Absetzen der Lithiumtherapie am Ende der Schwangerschaft - Sofortiges Anfangen der Lithiumeinnahme nach der Geburt, kein Stillen, Beobachtung des Kindes in einer Neugeborenen-Abteilung und gute Kontrolle der Mutter im ersten Jahr nach der Geburt.

Während des Zeitraumes von 1982 bis 1989 wurden alle Patientinnen mit einer bipolaren Störung, welche die „Lithium Outpatient Clinic“ besuchten und einen Kinderwunsch hatten, prospektiv in die Studie inkludiert. Von den 15 Patientinnen, waren 13 als bipolar I klassifiziert, eine hatte eine unipolare Manie und eine Patientin wurde als bipolar II beschrieben. Von den 15 manisch-depressiven Patientinnen bekamen 11 ein gesundes Kind (5 Patientinnen sogar zweimal). Die meisten Patientinnen wussten nichts über genetische Faktoren bei bipolaren Störung. Vier Patientinnen versuchten nicht ein Kind zu bekommen (zwei wegen eines doppelten Risikos auf Erbllichkeit und zwei nach einem ernsthaften Rezidiv). Drei Patientinnen wählten eine Therapieumstellung vor der Schwangerschaft auf Carbamazepin und Haloperidol. Während der Schwangerschaft erlitten 13% der 8 Patientinnen mit Medikation während der Schwangerschaft (5 mit Lithium, 2 mit Carbamazepin, 1 mit Haloperidol) ein Rezidiv, vs. 41% ohne Medikation. Auch diese Studie zeigt, dass ein genaues Monitoring und eine sehr genaue Nutzen-

Risiko- Abwägung von Schwangeren mit Lithiumtherapie indiziert ist, um Risiken für Mutter und Kind zu vermeiden (Van Gent et Verhoeven, 1992).

In der Studie von Stewart et al. (1991) wurden in Toronto, Rotterdam und Edinburgh, 21 Frauen mit hohem Risiko für eine puerperale Psychose prophylaktisch mit Lithium während des letzten Trimenon (34. Schwangerschaftswoche) oder unverzüglich nach der Geburt behandelt. 16 Frauen begannen mit Lithium ca. 24 Stunden nach der Geburt, 4 begannen in der 34. Schwangerschaftswoche und 1 Patientin mit einer instabilen bipolaren Störung nahm Lithium ab der 12. Schwangerschaftswoche ein. Nur zwei der Frauen hatten ein Rezidiv (puerperal Psychose, schwere Depression ohne psychotische Züge) und eine Patientin erlitt eine Totgeburt während der Lithiumtherapie im letzten Schwangerschaftstrimester. Obwohl größere Studien nötig sind, kann die prophylaktische Anwendung von Lithium unmittelbar nach der Geburt bei Patientinnen, die nicht stillen und schon vorher unter einer puerperalen Psychose oder einer bipolaren Störung litten, möglicherweise protektiv wirken (Stewart et al., 1991).

Robert et al. beschrieben ein Kind, welches in der 42. Schwangerschaftswoche von einer 27-jährigen Mutter geboren wurde. Die Mutter nahm während des ersten Schwangerschaftstrimesters wegen einer depressiven Störung 750 bis 1.000 mg Lithium pro Tag ein. Beim Neugeborenenenscreening wurde beim Kind eine Hypothyreose festgestellt, welche mit einer Schilddrüsenektomie und einem Vorhofseptumdefekt einherging. Den Aussagen der Autoren zufolge, kann eine kongenitale Hypothyreose aus einer maternalen Lithiumeinnahme während der Schwangerschaft resultieren (Robert et al., 1990).

Die Studie von Sipek (1989) untersuchte 89 Kinder (davon 39 Knaben und 50 Mädchen) mit einer Ebstein-Anomalie (geboren zwischen 1960 und 1985) und versuchte eine mögliche Korrelation mit Lithium zu evaluieren. Keine der Mütter wurde mit Lithium während der Schwangerschaft therapiert, jedoch wurde die Auswirkung von Lithium am Arbeitsplatz von Schwangeren untersucht (in Industriebranchen, wie der Ölraffinerie, Autobatterien- oder der Glasindustrie mit möglichem Lithium-Kontakt der Arbeiterinnen). Jedes dieser 89 Kinder mit

Ebstein-Anomalie wurde mit 2 Kontrollen verglichen. Die erste Kontrollgruppe bestand aus Kindern mit Dysraphie und die 2. Kontrollgruppe bestand aus Kindern mit Gaumenspalte. Man fand keine gesteigerte Inzidenz von Ebstein-Anomalie bei den Schwangeren mit Lithiumexposition während der Arbeit. Die Resultate dieser Studie zeigten jedoch, dass die Inzidenz der Ebstein-Anomalie zwischen 1960 und 1985 (in Prag im Jahre 1980 bis 1984 von 4,34 im Vergleich zum Jahre 1985 von 7,72) konstant anstieg (Sipek, A., 1989).

Als zusätzlich interessant erwiesen sich zu Lithium die nachfolgenden Artikel. Obwohl sie nicht unmittelbar vom Ausmaß der Fehlbildungen in Assoziation mit einer Lithiumexposition handeln, möchte ich sie als zusätzliche Bereicherung in dieses Kapitel einfügen.

In der Studie von Viguera et al. wurden Rückfallsraten retrospektiv für 101 Frauen mit einer bipolaren Störung (DSM-IV) untersucht. Von den 101 Frauen wurden 42 Patientinnen während der Schwangerschaft und postpartum und 59 nicht-schwangere Frauen im selben Alter mit Unterbrechung der Lithiumtherapie untersucht. Es wurde auch Wert darauf gelegt, ob die Lithium-Therapie abrupt (innerhalb von 1 bis 14 Tagen) oder stufenweise (innerhalb von 25 bis 30 Tagen) unterbrochen wurde. Weiters wurde untersucht, wie die Rückfallsraten ein Jahr vor dem Therapieabbruch waren. Die Resultate ergaben, dass die Rückfallsrate während der ersten 40 Wochen nach der Lithiumunterbrechung bei den schwangeren Patientinnen mit 52% fast gleich war wie bei den nicht-schwangeren Patientinnen mit 58%. Dennoch war die Rückfallsrate für beide Gruppen (schwanger vs. nicht-schwangere Patientinnen) ein Jahr vor der Therapiepause - d.h. noch während der Lithiumtherapie - mit 21% sehr viel niedriger. Dysphorische oder dysphorisch-gemischte Episoden waren bei Schwangeren häufiger (63% vs. 38% der Rückfälle). Die Rückfallsrate war außerdem bei abruptem Absetzen häufiger als bei stufenweiser Dosisreduzierung. Patientinnen mit gehäuften bipolaren Episoden in der Vergangenheit litten häufiger an einem Rückfall, dieser war jedoch gleich hoch für die Typen I und II. Die Studie ergab, dass die Rückfallsrate nach den ersten 40 Wochen nach Therapiebeendigung (bei den Schwangeren postpartum) stark anstieg. Daraus resultiert, dass das Therapiemanagement bei Frauen im gebärfähigen Alter gut geplant werden sollte.

Das fetale Expositionsrisiko und die Rückfallsrate nach Therapieabbruch von Lithium muss sorgfältig miteinander abgewogen werden (Viguera et al., 2000).

Die Studie von Tanaka et al. handelt von Messfehlern bei der Lithiumbestimmung von Neugeborenen.

Wenn eine Lithiumtherapie während der Schwangerschaft nötig ist, ist ein Serumlithium-Monitoring möglicherweise indiziert. In dieser Studie wurden zwei solcher Fälle beschrieben, welche unter Umständen falsch behandelt worden wären, wenn der gemessene Lithiumwert nicht auffällig gewesen wäre. Beim ersten Kind handelte es sich um ein 3 Tage altes Neugeborenes mit einem kongenitalen Herzfehler, welches in der 31. Schwangerschaftswoche von einer Mutter mit Lithiumtherapie entbunden wurde. Das Kind wurde operiert und die Serumlithiumwerte wurden gemessen. Obwohl klinische Zeichen fehlten, zeigt sich ein toxischer Lithiumwert von 4,19 mmol/L. In den darauffolgenden Messungen war der Wert 0,11 mmol/L am Tag 4 und nicht mehr nachweisbar am Tag 6. Der 2. Patient war ein reifes Kind. Es wurde während der Schwangerschaft sowie während des Stillens mit Lithium exponiert. Am dritten stationären Tag war der Serumlithiumwert nicht nachweisbar. Am Tag 18 stieg der Wert jedoch auf 1,1 mmol/L an. Es wurden aber keine klinischen Zeichen oder eine renale Dysfunktion erkannt. Diese Feststellungen erhöhten die Wahrscheinlichkeit, dass eine signifikante Exposition von der Ernährung mit Muttermilch ausging. Später nahm man an, dass diese falschen Werte durch Lithium-haltige Instrumente und Geräte bedingt sein könnten. Einzelne Ermittlungen des Lithiumwertes bei Probeentnahmegeräten deuteten darauf hin, dass Werte über 3 mmol/L auftreten konnten, wenn im Röhrchen ein kleines Blutentnahmevolumen im Vergleich zur Aufnahmefähigkeit des Röhrchens mit Lithiumheparin vorhanden war. Verschiedene Behältertypen (z. B. mit oder ohne Lithiumheparin) sowie das Blutvolumen beeinflussten die Lithiummessung. Man kam zum Schluss, dass die Diskrepanz zwischen den Lithiumwerten und einer fehlenden Klinik, speziell bei Neugeborenen, verdächtig auf einen falschen Wert ist (Tanaka et al., 2008).

In der Fall-Kontroll-Studie von Zalstein et al. ging es um die Assoziation zwischen Lithiumexposition im ersten Schwangerschaftstrimester und Ebstein-Anomalie. Von allen 59 Kindern mit Ebstein-Anomalie in der Studie von 1971 bis 1988

konnte die gesamte medizinische und medikamentöse Anamnese vor allem im ersten Schwangerschaftsdrittel von insgesamt 50 Patientinnen erhoben werden. Von allen 59 Kindern überlebten 45 und 14 starben während der Zeit der Analyse. Nur die 50 komplett dokumentierten Fälle wurden in die Studie eingeschlossen. Als Kontrollgruppe wurden 186 Kinder dokumentiert, bei welchen ein Neuroblastom zwischen Jänner 1971 und Oktober 1986 im „Hospital for Sick Children“ in Toronto, diagnostiziert wurde. Generell muss erwähnt werden, dass nur ein Fall von intrauteriner Lithiumexposition in der Kontrollgruppe gefunden wurde, bei dem die Mutter wegen einer manisch-depressiven Störung im 1. Trimester mit Lithium exponiert wurde. Keine der Mütter der Kinder mit Ebstein-Anomalie nahmen jedoch während der Schwangerschaft Lithium ein. Dadurch kam man zum Schluss, dass u. a. wegen der geringen Studienpopulation und natürlich auch wegen der fehlenden Präsenz einer Lithiumexposition die Assoziation zwischen Lithiumexposition und Ebstein-Anomalie nicht ausgeschlossen werden konnte. Ein 28-fach erhöhtes Risiko durch die Exposition konnte aber mit 80%iger Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden (Zalzstein et al., 1990).

Trotz der Befürchtungen in Bezug auf den teratogenen Effekt von Lithium während der Reproduktion, bleibt dieses Medikament die bevorzugte Alternative während der Schwangerschaft für viele manisch-depressive Patientinnen. Laut den Studien wäre das beste mütterliche und kindliche Outcome zu erzielen, indem die mütterliche Konzentration auf dem minimalsten effektiven Level gehalten wird. In den letzten 24 bis 48 Stunden vor der Entbindung sollte man mit der Lithiumtherapie pausieren, um die neonatalen Lithiumkonzentrationen möglichst niedrig zu halten (Newport, 2005). Neuere epidemiologische Daten zeigten, dass das Risiko von kongenitalen Herzdefekten nach Lithiumexposition viel niedriger ist, als zuerst angenommen wurde.

Bezüglich des Stillens nach der Geburt galt früher die Verwendung dieses Mood Stabilizers, basierend auf Fallberichten, während der Laktation als Kontraindikation. Der Gebrauch von Lithium in der Laktation wird jedoch nicht mehr länger als absolute Kontraindikation gesehen (Tanaka, 2008).

Yacobi et Ornoy (2008) beschrieben in deren Artikel, dass Lithium nicht signifikant teratogen zu sein scheint. Demzufolge sollte es in der Schwangerschaft unter fetalen Echokardiographie-Kontrollen gegeben werden, wenn es indiziert ist. Lamotrigin soll laut diesem Artikel eine mögliche Alternative zu Lithium darstellen (Yacobi, S. et Ornoy, A., 2008).

Insgesamt wurden 12 Studien aus den Jahren 1973 bis 2008 gefunden. Es wurden nur Frauen mit einer bipolaren Störung, die Lithium als Phasenprophylaxe eingenommen hatten, eingeschlossen.

Zusammenfassend sollten die beachtlichen Krankheitssymptome und –folgen einer unbehandelten bipolaren Störung und ihr signifikantes Rezidivrisiko bei Therapieabbruch bedacht werden. Bis zu 70% der Patientinnen mit einer bipolaren Störung ohne Therapie erleiden ein Rezidiv in der postnatalen Zeit, was eine Therapie erforderlich macht (Tanaka, 2008).

Eine längere Unterbrechung der Lithiumtherapie ist daher oft nicht durchführbar. In meiner ausführlichen Literaturrecherche habe ich nun folgende Ergebnisse gefunden:

In der Embryologie werden offensichtliche und relevante Fehlbildungen mit 3% aller Lebendgeborenen angegeben. Eine kongenitale Herzfehlbildung tritt in ca. 0,8% auf (8/1.000), wobei die Ebstein-Anomalie nur < 0,5% davon ausmacht. Die Inzidenz der Ebstein-Anomalie liegt bei 0,005% aller Lebendgeburten (1/20.000).

In der größten Studie von Weinstein et Goldfield (1975) in meiner Tabelle sind die kongenitalen Fehlbildungen im Allgemeinen mit 3% nicht erhöht, die kongenitalen Herzfehlbildungen mit 0,4% sowie die Ebstein-Anomalie mit 0,005% liegen auch im Bereich der Normalbevölkerung. Auch Jacobson et al. (1992) beschreibt keine signifikant erhöhte Malformationsrate, jedoch ein signifikant erhöhtes Geburtsgewicht. Der Fall von einem Kind mit Ebstein-Anomalie (ca. 0,73%, wenn davon ausgegangen wird, dass jede dieser 138 exponierten Schwangeren genau 1 Kind bekommen hat), ist gegenüber der Normalbevölkerung mit 0,005% erhöht. Selbst wenn von Zwillingsgeburten der 138 Mütter ausgegangen wird, wäre das Ergebnis noch zu hoch im Vergleich zu 0,005%. Schou et al. (1973) beschreibt in seiner Studie 9,3% Fehlbildungen, was über dem Wert von 3% aller Lebendgeborenen liegt. Jedoch wird ein verminderter teratogener Effekt als in

Tierstudien mit Ratten und Mäusen angegeben. Auch in der Studie von Reis et Kallen (2008) ist die Rate der kongenitalen Malformationen mit 8,25% erhöht (8 von 97 Müttern mit Lithiumexposition), wenn davon ausgegangen wird, dass jede der 79 Lithium-exponierten Mütter genau ein Kind geboren hat. Wiederum möchte ich hier erwähnen, dass selbst bei Zwillingsgeburten die Rate noch erhöht wäre. Die Herzfehlbildungsrate ist mit 5,1% deutlich erhöht gegenüber dem Wert von 0,8%. Troyer et al. (1993) beschreibt, dass die Inzidenz für eine Frühgeburt 2,5-fach erhöht ist, aber keine Änderung in Bezug auf LGA-Kinder ersichtlich ist. Wenn man von einem Wert von 6% Frühgeburten in der Normalbevölkerung ausgeht, liegen die Werte in dieser Studie mit 35,7% deutlich darüber. Auch die Studie von Kallen et Tandberg (1983) beschreibt eine erhöhte Malformationsrate im Allgemeinen sowie eine erhöhte Herzfehlbildungsrate.

Zusammenfassend gibt es mehr Studien, die eine erhöhte Malformationsrate sowie im Speziellen eine erhöhte Herzfehlbildungsrate beschreiben. Die beiden Studien mit den meisten Studienteilnehmerinnen zeigten jedoch kein erhöhtes Malformationsrisiko. Gefunden wurden widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf ein erhöhtes Geburtsgewicht: In einer Studie war die Rede von einer Erhöhung durch Lithiumexposition und in einer anderen Studie von keiner Anhebung des Geburtsgewichtes. Das Risiko einer Frühgeburt ist mit einem 2,5-fach erhöhten Risiko beschrieben. Generell möchte ich auch erwähnen, dass das Risiko für ein Kind mit Ebstein-Anomalie nach Lithiumexposition laut meiner Zusammenfassung, nicht erhöht ist.

3.2 Valproat (Depakine®, Valproinsäure)

Untersuchung: Name, Art und Jahreszahl	Anzahl untersuchter Mütter/ Kinder	Zeitpunkt der Valproat- exposition	Ergebnisse
Diav-Citrin et al., prospektive kontrollierte Beobachtungs- studie, 2008	154 Valproat- exponierte Schwanger- schaften, 1.315 mit non- teratogener	96,1% der Fälle mindestens im ersten Trimester exponiert	<ul style="list-style-type: none"> • 3-fach ↑ Risiko von schweren Malformationen nach Valproatexposition • ↑ Fehlbildungsrisiko bei Tagesdosis > 1.000 mg und/ oder Polytherapie

	Medikamenten-Exposition		<ul style="list-style-type: none"> • Rate von schweren Anomalien: 6,7% in der Valproatgruppe, vs. 2,5% in der Kontrollgruppe
Wyszynski et al., prospektive Fall-Kontroll-Studie, 2005	149 Kinder mit Valproat-exposition wegen Epilepsie der Mütter	1.Schwanger-schaftstrimester	<ul style="list-style-type: none"> • 16 Fehlbildungen (10,7%) in der Valproatgruppe; • 31 Fehlbildungen in der Kontrollgruppe ohne Valproatexposition (2,9%) • Signifikante ↑ der teratogenen Defekte in der Valproat-Gruppe
Vajda et al., prospektive Studie, Australian pregnancy Register, 2003	307 Patientinnen mit Epilepsie, davon 97 mit Valproat-Monotherapie	1. Trimester	<ul style="list-style-type: none"> • 16 von 97 Kindern mit Geburtsdefekten (16,7%) • ↑ Fehlbildungsrisiko bei Valproat im Vgl. zu anderen Antikonvulsiva
Kozma, Review of the literature, case reports, 2001	70 Kinder mit Valproat-exposition von Müttern mit Epilepsie	Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> • 67 Lebendgeburten • 3 Fehlgeburten • 1 Todgeburt • Muskuloskeletale Anomalien (62%) • Hautdefekte (30%) • Kardiovaskuläre Defekte (26%) • Genitale Anomalien (22%) • Pulmonale Anomalien (16%) • Neuralrohrdefekte (3%) • Wachstumsretardierung (15%) • Übermäßiges Wachstum (9%)
Vinten et al., retrospektive Studie, 2005	249 Kinder im Alter von 6 bis 16 Jahren und deren Mütter mit Epilepsie (N=163)	Schwangerschaft	<p>41 Kinder nach Valproat-Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbaler IQ im Durchschnitt: 84 im Vergleich zu den nicht-exponierten Kindern mit 92 • ↓ verbalen IQ • ↑ Risiko für einen IQ unter 69 • ↑ Gedächtniseinschränkung • Kein Unterschied in der Folsäuresubstitution mit und ohne Geburtsdefekte (70 vs. 66%)

Smith et al., Case report, 2009	1 Kind	bis zur 11. SSW	<ul style="list-style-type: none"> • Myelomeningozele • Keine Folsäuresubstitution • Keine Aufklärung über Teratogenität
Czeizel et Racz, Fall-Kontroll- Studie, 1990	10.698 Patientinnen (nur 1 davon nahm Valproat und 6 nahmen Lithium ein)	Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> • Nach Evaluation aller Medikamentengruppen: maximal zuordenbares teratogenes Risiko von 1,0%
Finnerty et al., Case Report, 1996	1 Mutter	Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> • Häufiger Austausch - „Mood Stabilizer“ gegen Neuroleptika und Anxiolytika in der Schwangerschaft • ↓ Effektivität bei Manie und nicht merklich sicherer

Tabelle 3-2: Valproat (Depakine®, Valproinsäure)

Auf Grund der fehlenden Datenlage von Valproat als Phasenprophylaxe in der Schwangerschaft bei bipolarer Störung habe ich hier einige größere Studien zu Valproat in der Schwangerschaft bei Epilepsie angeführt.

Valproat ist ein bekanntes Antikonvulsivum, das zunehmend von Psychiatern verschrieben wird, um bipolare und andere affektive Störungen zu behandeln. Valproat ist - zumindest in der antiepileptischen Therapie - ein teratogenes Medikament, welches für eine große Anzahl von Abnormitäten verantwortlich ist (Smith et al., 2009).

Neuralrohrdefekte sind die häufigsten großen Anomalien, welche mit einer in utero Exposition mit Valproat assoziiert sind. Sie kommen bei ca. 1 bis 2% der exponierten Feten vor. Andere teratogene Defekte beinhalten Gesichtsdysmorphismen, kongenitale Herzfehler, Extremitätenfehlbildungen und andere skelettale Anomalien. Pränataldiagnostik, insbesondere Screening von maternalem Alpha-Fetoprotein und gezielte Sonographie, sollten bei allen Schwangeren mit Valproat-Therapie durchgeführt werden. Eine perikonzeptuelle Prophylaxe mit hohen Folsäuredosen (4 bis 5 mg pro Tag) wird für diese Gruppe von Schwangeren empfohlen. Generell sollten Patientinnen mit Valproat-Therapie

ihre Schwangerschaft planen, u. a. um eine adäquate Folsäuresupplementation zu erzielen (Kennedy et Koren, 1998, p. 223-228).

Sodiumvalproat ist ein Teratogen, das für eine große Anzahl von Fehlbildungen wie Neuralrohrdefekte verantwortlich ist.

Als Fetales-Valproat-Syndrom bezeichnet man eine Spina bifida in Kombination mit anderen muskuloskelettalen Defekten und Gesichtsdysmorphismus. Frauen im gebärfähigen Alter, die Valproat einnehmen, müssen über die Teratogenität des Medikaments aufgeklärt werden. Wenn die Patientinnen schwanger werden möchten, sollten sie prophylaktisch eine höhere Dosis von Folsäure nehmen. Darüber hinaus ist darüber zu diskutieren, ob Valproat reduziert oder auf ein anderes Medikament gewechselt werden sollte. Eine Folsäuresupplementation von 4 bis 5 mg pro Tag bei Patientinnen mit Valproat-Therapie sollte das Risiko einer Myelomeningozele reduzieren. Weiters muss auf ein genaues Screening geachtet werden. Nach der Geburt sollte das Kind in Bezug auf eine breite Palette von Fehlbildungen untersucht werden. Die neurologische Entwicklung sollte über die Kindheit hinaus kontrolliert werden. Diese Studie präsentiert einen Fall eines Kindes, der die Wichtigkeit der genauen Aufklärung von Valproatmedikation während der Schwangerschaft aufzeigt: Die werdende Mutter wurde weder über die Folsäuresubstitution noch über die Teratogenität von Valproat aufgeklärt. Die Patientin nahm wegen ihrer bipolaren affektiven Störung 1.500 mg Valproat pro Tag ein. Wegen einer zufälligen Verbesserung des Zustandsbildes wurde Valproat in der elften Schwangerschaftswoche zufällig abgesetzt. Die Schwangerschaft ermahnte die Mutter nicht zum Absetzen des Präparates, weil sie ihr am Beginn nicht bekannt war. Eine fetale Myelomeningozele wurde in der zwanzigsten Schwangerschaftswoche entdeckt.

Der weibliche Fetus wurde per Sektio geholt, benötigte keine Reanimation und wurde sofort auf die Neonatologie gebracht, um die Myelomeningozele chirurgisch zu verschließen. Die Operation wurde gut toleriert und das Kind erholte sich rasch.

Über die Teratogenität von Valproat wurde bald nach der Zulassung zur Epilepsitherapie 1970 berichtet (Dalens, D. et al., 1980, p. 332-333).

1982 wurde eine signifikante Assoziation zwischen Valproat und Spina bifida aufgezeigt (Robert, E. et Guibaud, P., 1982, p. 937).

Weiters wurde 1984 das Fetale-Valproat-Syndrom beschrieben (DiLiberti, D. et al., 1984, p. 473-481).

Im Folgenden möchte ich einige aktuelle Studien zur Teratogenität von Valproat bei Epilepsie kurz anführen:

Die prospektive kontrollierte Beobachtungsstudie von Diav-Citrin et al. (2008) handelt von dem Outcome von Schwangerschaften nach einer in utero Exposition mit Valproat. Das Ziel der Studie war es, das teratogene Risiko von Valproat zu evaluieren. Dazu wurden alle Anrufer in die Studie eingefügt, welche das „Israeli Teratology Information Service“ zwischen 1994 und 2004 wegen Fragen zu einer Valproatexposition während der Schwangerschaft kontaktierten. Nach der Geburt wurden diese Frauen mit ihren Kindern, die zu 81,3% wegen Epilepsie und zu 18,7% wegen psychiatrischen Krankheiten oder Migräne mit Valproat exponiert wurden, per Telefon und einem Fragebogen weiterverfolgt. Die 154 Patientinnen mit Valproatexposition wurden dann mit 1.315 Patientinnen verglichen, welche eine Beratung wegen der Einnahme von nicht-teratogenen Medikamenten erhielten. Die Anzahl von schweren Anomalien in der Valproatgruppe mit Exposition im ersten Trimester war höher im Vergleich zu den Kontrollen nachdem genetische oder zytogenetische Anomalien ausgeschlossen wurden (6,7% in der Valproatgruppe, vs. 2,5% in der Kontrollgruppe). Es fanden sich keine Fälle von Neuralrohrdefekten in der Valproatgruppe. 5 von 8 schweren Anomalien in der Valproatgruppe waren kardiovaskulär, 2 von 8 Kindern waren mental retardiert, 2 von 5 männlichen Neugeborenen mit schweren Anomalien hatten Hypospadie und 3 von 8 waren suspekt auf Fetales-Valproat-Syndrom. Eine Tagesdosis von über 1.000 mg war assoziiert mit dem höchsten teratogenen Risiko. In einer Untergruppe mit einer Exposition durch eine Polytherapie fand man ein 4-fach erhöhtes Risiko von schweren Anomalien im Vergleich zu den Kontrollen. Alle schweren Anomalien waren in der Gruppe, welche wegen Epilepsie mit Valproat exponiert wurde. Es wurde ein 3-fach erhöhtes Risiko von schweren Malformationen nach Valproatexposition entdeckt. Des Weiteren war das Fehlbildungsrisiko bei einer Tagesdosis von mehr als 1.000 mg bzw. einer Polytherapie erhöht. Wenn Valproat während der Schwangerschaft nicht vermieden werden kann, sollte die möglichst niedrige effektive Dosis, wenn möglich als Monotherapie, verschrieben werden. Diese Schwangeren sollten in

einer Klinik früh sonographiert werden, um Neuralrohrdefekte zu entdecken und das intrauterine Wachstum zu kontrollieren. Diese Hochrisiko-Schwangerschaften sollten auch einer fetalen Echokardiographie zugeführt werden (Diav-Citrin, O. et al., 2008).

In der Studie von Wyszynski et al. (2005) wurden Epilepsie-Patientinnen in Kanada und USA mit Valproat-Monotherapie während des 1. Trimesters telefonisch befragt. Jede Mutter wurde im 7. Schwangerschaftsmonat und Postpartum befragt. Die Prävalenz von kongenitalen Fehlbildungen der Kinder mit Valproat-Monotherapie wurde mit 2 Kontrollgruppen verglichen. Die interne Vergleichsgruppe bestand aus 1.048 Kindern mit einer Exposition durch andere Antiepileptika. Die externe Vergleichsgruppe bestand aus Neugeborenen mit schweren Anomalien, die im „Active Malformations Surveillance Program“ am Brigham and Women’s Hospital in Boston identifiziert wurden. Die Anzahl von Neugeborenen mit Valproatexposition, bei welchen schwere Anomalien beobachtet wurden, wurde mit der Fehlbildungsprävalenz der externen Kontrollgruppe und anderen hypothetischen Alternativraten (von 2% bis 7%) verglichen. In der externen Gruppe wurde eine Prävalenz von 1,62% von nicht genetischen Malformationen angenommen. Somit lag das relative Risiko, ein beeinträchtigtes Kind nach Valproatexposition auf die Welt zu bringen, bei etwa 7,3%. In den 149 Fällen mit Valproat-Monotherapie wurden 16 Kinder mit Fehlbildungen identifiziert (10,7%). Im Vergleich dazu lag die Prävalenz in der Kontrollgruppe bei 2,9% (31 Kinder). Das Ergebnis der Studie war, dass die maternale Valproatexposition während des ersten Schwangerschaftstrimesters das kongenitale Fehlbildungsrisiko signifikant erhöht. In Bezug auf Geburtsgewicht (3.246 g vs. 3.366 g), Größe (51 cm vs. 51 cm) und Kopfumfang (34 cm vs. 35 cm) gab es in den beiden Gruppen nahezu keine Unterschiede.

Mütter, die Valproat einnehmen, haben ein bis zu 2 bis 5 prozentiges Risiko, ein Kind mit Neuralrohrdefekt auf die Welt zu bringen. Die Ergebnisse dieser Studie sollten nicht als definitive Bestätigung dienen, dass eine ausreichende Folsäuresubstitution vor Neuralrohrdefekten schützt, wenn die Mutter Valproat als Monotherapie einnimmt. Fakt ist jedoch, dass eine Folsäuresubstitution bei Frauen mit Carbamazepin-Therapie das Risiko der Entstehung einer Spina bifida reduzieren kann (Wyszynski, D.F., et al., 2005).

In dieser Studie von Vajda et al. (2003) wurde ein prospektives, freiwilliges Beobachtungsregister in Australien beschrieben. Die Teilnehmer dieser Studie wurden per Telefon befragt. Es waren drei Gruppen eingeschlossen: Eine Gruppe mit Epilepsie, welche Antiepileptika einnahm, eine Gruppe mit Epilepsie ohne Antiepileptika-Therapie und eine Gruppe, welche Antiepileptika für eine andere Indikation einnahm. Valproat hatte eine Inzidenz in Bezug auf Geburtsdefekte von 16,7%. Als Defekte waren u. a. Spina bifida, Klumpfüße, Atrialeptumdefekt, Gaumenspalte, Hypospadie, usw. zu erkennen. Die Valproatdosis war bei den Schwangerschaften mit Geburtsdefekten höher als in der Gruppe ohne Exposition. Bei den Fällen mit und ohne Geburtsdefekt war kein Unterschied in Bezug auf die Folsäuresubstitution zu erkennen, 70 vs. 66%, (Vajda et al., 2003).

In der Studie von Kozma wurde eine Review der Literatur über Valproat während der Schwangerschaft von 1978 bis 2000 angelegt. Er beschrieb zwei Fälle von Geschwistern, deren Mütter wegen Epilepsie 500 mg Valproat während der Schwangerschaft eingenommen hatten. Beide Fälle präsentierten sich mit multiplen Fehlbildungen. In die Studie mit diesen 2 Geschwistern wurden insgesamt 70 Kinder eingeschlossen. In dieser Review wurden 62% mit muskuloskelettalen Anomalien, 30% mit Hautdefekten, 26% mit kardiovaskulären Fehlbildungen, 22% mit genitalen Anomalien, 16% mit pulmonalen Anomalien und Fehlbildungen in geringerem Ausmaß des Gehirns, der Augen, der Nieren und der Ohren festgestellt. Neuralrohrdefekte sah man in 3% der Fälle, 12% der Kinder mit Malformationen starben in der Kindheit und 29% der überlebenden Kinder hatten Entwicklungsdefizite bzw. eine mentale Retardierung. Weiters hatten 15% der Kinder eine Wachstumsretardierung und 9% wiesen ein übermäßiges Wachstum auf. Die Daten dieses umfangreichen Reviews von Kozma und vor allem das Outcome der Entwicklung der Kinder sollte zum teratogenen Risiko bei Valproatexposition in der Schwangerschaft hinzugefügt werden (Kozma, 2001, p. 168-175).

In der folgenden Studie von Vinten et al. (2005) wurden Informationen von 163 Müttern mit Epilepsie von speziellen Epilepsie-Kliniken und gynäkologischen Kliniken von Liverpool und Manchester eingeholt. Neuropsychologische Tests

wurden bei jedem Mutter-Kind-Paar durchgeführt, um Informationen über deren neuropsychologisches Profil zu erhalten. Diese Tests wurden an 249 Kindern im Alter von 6 bis 16 Jahren durchgeführt (davon 41 mit Valproat-Monotherapie). Kinder mit Valproatexposition hatten einen signifikant niedrigeren verbalen IQ-Wert im Vergleich zu den Kindern, die mit keinen oder anderen Antiepileptika exponiert wurden. Dieselben Kinder hatten auch eher einen IQ unter 69 und eher eine Gedächtnisbeeinträchtigung. Diese retrospektive Studie zeigt auf, wie sich das möglicherweise schädliche Medikament Sodiumvalproat während der Schwangerschaft auf die neuropsychologische Entwicklung des Kindes auswirkt (Vinten et al., 2005).

In dieser Studie von Smith et al. (2009) wird ein Fall eines Kindes in Australien mit Myelomeningozele nach Valproatexposition (1.500 mg/d) während der ersten 11 Wochen der Schwangerschaft beschrieben. Leider wurde die Mutter mit bipolar affektiver Störung weder über die Teratogenität von Valproat noch über eine nötige Folsäuresupplementation aufgeklärt. Das 2.870 g schwere Kind war ein reifes Kind mit Myelomeningozele, welche chirurgisch verschlossen werden musste. Das Kind hatte keine weiteren Fehlbildungen und entwickelte sich den Umständen entsprechend gut. Eine adäquate Nutzen-Risiko-Abschätzung in Bezug auf die Valproatmedikation während der Schwangerschaft sollte angestrebt werden. Das Medikament muss eventuell auf ein anderes umgestellt werden. Eine solche Schwangerschaft sollte geplant werden. Diese Patientinnen mit Kinderwunsch müssen über den teratogenen Effekt von Valproat und die nötige Folsäuresupplementation von ca. 4 bis 5 mg/d aufgeklärt werden. (Smith, J. et al., 2009).

Die Studie von Czeizel et Racz (1990) handelt von der Evaluation der Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft im Allgemeinen. Zur Vollständigkeit führe ich diese Studie in diesem Kapitel an.

Alle Daten der "Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Anomalies" von 1980-1987 wurden über die Einnahme vieler Medikamentengruppen während der Schwangerschaft evaluiert. Es fanden sich 10.698 Patientinnen mit Medikamentenexposition sowie 21.546 negative Kontrollen und 828 positive Kontrollen (Down-Syndrom). Die Anzahl der Frauen ohne Medikamentenexposition war bei 30%. Unter den Patientinnen, die sogenannte humane

Teratogene Einnahmen, fanden sich unter der Fallgruppe 6 Patientinnen mit Lithiumexposition und 1 mit Valproat-Therapie. Das teratogene Risiko vieler unterschiedlicher Medikamentengruppen sollte nicht übertrieben werden, da es mehrere bedauernde Konsequenzen zur Folge haben kann, wie z. B.: Vernachlässigung einer notwendigen Medikamenteneinnahme, unnötige Angst von schwangeren Patientinnen und Schwangerschaftsabbrüche ohne angemessenen Grund. Nach der Evaluation nahezu aller Medikamentengruppen kam man zur Konklusion, dass das maximal zuordenbare Risiko von teratogenen Effekten ca. 1,0% beträgt (Czeizel et Racz, 1990).

Ein Case Report von Finnerty et al. (1996) beschrieb den Fall einer 33-jährigen, im 5. Monat schwangeren Frau mit Hypomanie im Rahmen einer bipolaren Störung. Die bestehende Therapie mit Valproat und Chlorpromazin wurde wegen der Schwangerschaft abgesetzt. Stattdessen verschrieb man Haloperidol hochdosiert und Clonazepam. Wegen der unzureichenden antimaniischen Wirkung wurde eine ECT geplant. Vor der Durchführung erlitt die Patientin jedoch in der 29. Schwangerschaftswoche einen Blasensprung, sodass ein Kaiserschnitt durchgeführt werden musste. Am 3. Tag postpartal begann die Patientin zu dekomensieren und wurde daher wieder auf Valproat 1.000 mg/d und Chlorpromazin 2.600 mg/d und zusätzlich Lorazepam eingestellt. Am 12. Tag nach der Geburt wurde erfolgreich eine bilaterale ECT durchgeführt und das Valproat wurde auf eine Finaldosis von 2.000 mg/d gesteigert. Die Patientin konnte sich gut stabilisieren und teilweise sogar ihr Kind beaufsichtigen (Finnerty, M., et al., 1996).

Valproat wird zunehmend verwendet, um psychiatrische Krankheiten zu therapieren. In Bezug auf das Stillen wurde von der „American Academy of Neurology“ und von der „American Epilepsy Society“ beschrieben, dass der Benefit das Risiko für das Kind übersteigt. Valproat soll lediglich zu 5% in die Muttermilch gelangen und noch weniger gelangt in den kindlichen Blutstrom (Smith et al., 2009, p. 365). Eine adäquate Beratung in Bezug auf die potentiellen teratogenen Effekte und optimale pränatale Untersuchungen sowie Präventionsstrategien sind für die kindliche Gesundheit unabdingbar (Kennedy, et Koren, 1998, p. 223-228).

Wenn die Valproatexposition nicht verhindert werden kann, sollte die schwächste effektive Dosis gewählt werden und eine Aufteilung in 3 oder 4 gleich große Dosen verteilt über den Tag angestrebt werden. Weil das maternale Serum-Alpha-Fetoprotein möglicherweise nicht in allen Fällen mit Neuralrohrdefekten erhöht ist, sollten bei Verdacht eine Amniozentese und gehäufte fetale Sonographien durchgeführt werden (Kozma, 2001, p. 174).

Frauen im gebärfähigen Alter, welche Valproat einnehmen, sollten über Kontrazeption, das Medikament und den mutmaßlichen Nutzen einer höheren Dosis von Folsäure und pränatalem Screening aufgeklärt werden. Eine Dosisreduktion sollte bedacht werden, weil u. a. Vajda et al. dokumentiert hat, dass eine Embryopathie unwahrscheinlich ist, wenn die Schwangere unter 1.000 mg pro Tag einnimmt, und das Risiko steigt, wenn die Dosis erhöht wird (Vajda F.J. et Eadie, M.J., 2005, p. 137-143).

Oft jedoch werden die Patientinnen möglicherweise aufgrund fehlenden ärztlichen Grundwissens, nicht über die möglichen Risiken aufgeklärt. Eine englische Studie dokumentierte, dass nur in 21% der Fälle darüber Auskunft erteilt wurde (Whitehall, J. et Smith, J., 2009, 363-367).

Zusammenfassend lassen sich folgende Ergebnisse ableiten: Neuralrohrdefekte treten in der Normalbevölkerung mit einer Häufigkeit von ca. 0.1 bis 0,5% auf. In der Studie von Kozma et al. (2001) wurde jedoch eine Häufigkeit von 3% beschrieben, was auf ein ca. 6-fach erhöhtes Risiko hindeutet. Die Gruppe der schweren Fehlbildungen im Allgemeinen wurde mit einem 3-fach erhöhten Risiko beschrieben. In der Embryologie werden schwere Fehlbildungen mit 3% aller Lebendgeborenen angenommen. In meiner Tabelle wurde die Rate der schweren Fehlbildungen einmal mit 6,7%, mit 10,7% und in einer weiteren Studie mit 16,7% beschrieben. Diese Werte zeigen, dass das Risiko kongenitaler Malformationen nach Valproatexposition während der Schwangerschaft um mehr als das Doppelte erhöht ist. Lediglich in einer Studie war die Rede von „nur“ einem teratogenen Risiko von 1,0%. Jedoch nahm in dieser Studie auch nur eine Patientin Valproat während der Schwangerschaft ein. Also ist diese Studie wenig aussagekräftig.

Des Weiteren war in einer Studie die Rede davon, dass das Fehlbildungsrisiko bei einer Valproateinnahme von über 1.000 mg pro Tag deutlich erhöht ist und dass die Malformationsrate bei Valproatexposition höher ist, als bei anderen

Antikonvulsiva. Es kommt laut meiner Recherche auch zu einer erhöhten Gedächtniseinschränkung und zu einem verminderten verbalen Intelligenzquotienten (IQ). Laut zweier Studien in meiner Arbeit wurde keine Änderung in Bezug auf das Geburtsgewicht, die Geburtsgröße oder den Kopfumfang festgestellt. Anhand dieser Ergebnisse komme ich zum Schluss, dass Valproat während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden sollte.

3.3 Lamotrigin (Lamictal®)

Untersuchung: Name, Art der Studie und Jahreszahl	Anzahl untersuchter Mütter/ Kinder	Zeitpunkt der Lamotrigin- exposition	Ergebnisse
Cunnington et al., "International Lamotrigine Pregnancy Register", Beobachtungsstudie, 2005	725 Kinder von Müttern mit Epilepsie	1. Trimester	Schwere Malformationen <ul style="list-style-type: none"> • 12 von 441 Patienten mit Lamotrigin-Monotherapie (2,9%) • 11 von 88 Patienten mit Lamotrigin-Polytherapie inklusive Valproat (12,5%) • 5 von 182 Patienten mit Lamotrigin-Polytherapie exklusive Valproat (2,7%) • Kein Unterschied zwischen Lamotrigin-Monotherapie und Normalbevölkerung. • Fehlbildungsrisiko 2,9% bei Lamotrigin-Therapie vs. 2 bis 3% bei keiner Exposition
Vajda et al, Australien, prospektive Studie, Australian pregnancy Register, 2003	307 Patientinnen mit Epilepsie, davon 52 mit Lamotrigin-Monotherapie	1. Trimester	<ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von Geburtsdefekten (7,7%)
Sabers et al., Prospektive	51 Kinder mit Lamotrigin-	in utero	<ul style="list-style-type: none"> • 1 Kind mit schwerer Malformation (2%)

Studie von 1996-2000, 2004	exposition wegen Epilepsie der Mutter		
Newport et al., prospektive Beobachtungsstudie 2008	26 Schwangere (16 mit Therapieabbruch vs. 10 mit kontinuierlicher Lamotrigintherapie)	kurz vor der Schwangerschaft oder im 1. Schwangerschaftstrimester	Rezidivrisiko: <ul style="list-style-type: none"> • 30% bei kontinuierlicher Lamotrigin-Therapie vs. 100% bei Therapieabbruch • ↑ Rezidivrate bei ungeplanter Schwangerschaft (93,3%), bei geplanter (45,5%) • Kein Kind mit kongenitaler Fehlbildung
Bowden et al., Zusammenfassung von 8 Placebo-kontrollierten klinische Studien 2004	7 Patientinnen mit bipolarer affektiver Störung	Schwangerschaft	Lamotrigingruppe (n=2): <ul style="list-style-type: none"> • ohne Pathologien (1) • elektive Abtreibung (1) Placebogruppe (n=5): <ul style="list-style-type: none"> • Spontanaborte (4) • elektive Abtreibung (1) • keine Evidenz von nachteiligen Resultaten der Patientinnen in der Lamotrigin-Gruppe

Tabelle 3-3: Lamotrigin (Lamictal®)

Lamotrigin stellt seit 1990 ein Medikament zur Behandlung von Epilepsie dar. Man entdeckte aber auch, dass es Effektivität in der Behandlung von bipolaren Störungen aufweist. Die „American Psychiatric Association Guidelines 2002“ haben Lamotrigin u. a. als first-line Medikament für akute Depressionen bei bipolaren Störungen dargestellt (Bowden, C.L., 2004, p. 173-184). Wegen geringer Datenlage in Bezug auf Lamotrigin-Therapie bei manisch-depressiven Patientinnen während der Schwangerschaft, möchte ich hier auch eine Studie mit Epilepsie-Patientinnen anführen:

In der Studie von Cunnington et al. (2005) wurde die Häufigkeit von schweren Malformationen bei Kindern mit Lamotrigineexposition vom 1. September 1992 bis 31. März 2004 in der „International Lamotrigine Pregnancy Registry“ beschrieben. In dieses Register konnten internationale freiwillige Fälle von Lamotrigineexposition in der Schwangerschaft für eine Beobachtungsstudie eingeschlossen werden.

Insgesamt wurden in dieser Beobachtungsstudie 725 zu analysierende Fälle dokumentiert. Davon wurden 441 Kinder mit Lamotrigin als Monotherapie und 284 Kinder mit einer Polytherapie exponiert (im ersten Trimester 414 Kinder mit Mono- und 270 mit Polytherapie).

Von den 414 Patienten mit Lamotrigin-Monotherapie im ersten Trimester wurden 15 Fälle von schweren Malformationen (2,9%) dokumentiert. Des Weiteren fand man von 88 Patienten mit Lamotrigin-Polytherapie inklusive Valproat 11 schwere Malformationen (12,5%) und von 182 Patienten mit Lamotrigin-Polytherapie exklusive Valproat im ersten Trimester 5 schwere Malformationen (2,7%).

Es wurde kein Unterschied in Bezug auf das Fehlbildungsrisiko bei Lamotrigin-Monotherapie und der Normalbevölkerung gefunden.

Das Fehlbildungsrisiko betrug 2,9% bei Lamotrigin-Therapie vs. 2 bis 3% bei den nicht exponierten Kindern. Nach derzeitiger Datenlage kann kein antiepileptisches Medikament als eindeutig „nicht teratogen“ bezeichnet werden. In Zukunft werden Daten aktueller Register eventuell mehr Einblick in Bezug auf das relative Risiko schwerer Fehlbildungen bei Epilepsie-Patientinnen, die während der Schwangerschaft Medikamente benötigen, geben können. (Cunnington, M. et Tennis, 2005).

Die Studie von Sabers et al. (2004) handelt vom kongenitalen Fehlbildungsrisiko nach Antiepileptika-Therapie der Mütter. Die Daten für diese Studie wurden von 1996 bis 2000 prospektiv von 147 Schwangerschaften gesammelt. Davon nahmen z. B. 35% der Mütter (n=51) Lamotrigin, 25% Oxcarbazepin (n=37) und 20% Valproat (n=30) wegen Epilepsie ein. Das Fehlbildungsrisiko der Neugeborenen war in der Gruppe mit allen Medikamenten 3,1%. Aus der Lamotrigin-Gruppe resultierte 1 Kind mit schwerer Fehlbildung (2%). Trotz der geringen Anzahl der Studienpopulation, kann man aus dieser Studie schließen, dass eine Lamotrigin-Therapie während der Schwangerschaft relativ sicher zu sein scheint. Größere prospektive Studien sollten zu diesem Thema jedoch erweiternd durchgeführt werden (Sabers, A. et al., 2004).

In der prospektiven Studie von Newport et al. (2008) wurden 10 Frauen mit kontinuierlicher Lamotrigin-Therapie mit 16 Frauen verglichen, welche ihre „Mood Stabilizer Therapie“ (stimmungsstabilisierende Therapie) wegen der

Schwangerschaft abbrechen. Von den 16 Patientinnen mit Therapieabbruch führten diesen 14 Schwangere sehr abrupt durch. Die Durchschnittsdosis der Patientinnen mit kontinuierlicher Lamotrigin-Therapie war ca. 252 mg pro Tag. Das Rückfallsrisiko einer bipolar-affektiven Störung war insgesamt sehr hoch mit 73,1% der Fälle (19/26), davon 13 Fälle mit Major Depression (68,4%), 3 mit gemischten Episoden (15,8%), 2 mit Manie (10,5%) und 1 mit Hypomanie (5,3%). Eine ungeplante Schwangerschaft ging mit einer höheren Rezidivrate (93,3%) einher, als eine geplante Schwangerschaft (45,5%). In keinem der 26 Fälle wurde eine schwere kongenitale neonatale Fehlbildung entdeckt. Die Rezidivrate war bei den Patientinnen mit kontinuierlicher Lamotrigin-Therapie 3,3-mal niedriger (in 30% der Fälle), als bei den Patientinnen mit Therapieabbruch (100% Rückfallsrate, 16 von 16 Fällen).

Generell ist zu sagen, dass es sich bei dieser Studie um eine kleine Studienpopulation handelt. Trotzdem zeigen die Resultate eine starke Assoziation einer kontinuierlichen Lamotrigin-Therapie mit einem deutlich reduzierten und hinausgeschobenen Rezidivrisiko an. Die meisten Rezidive waren depressiv oder dysphorisch-gemischt und begannen meist schon im ersten Schwangerschaftstrimester. Die hohe Rezidivrate von manisch-depressiven Episoden zeigte sowohl die positive Auswirkung von Lamotrigin, als auch die Auswirkungen eines plötzlichen Therapieabbruches der Stimmungsstabilisatoren bei Erwartung einer Schwangerschaft. Viele Patientinnen mit bipolar affektiver Störung und deren Therapeuten fühlen sich wegen einer Vermeidung von kindlichen Fehlbildungen dazu verpflichtet, ihre Therapie rasch abubrechen, wenn die Schwangerschaft diagnostiziert wird.

Diese Studie zeigt einmal mehr die Wichtigkeit der Schwangerschaftsplanung und Therapieoptimierung bei jungen Patientinnen im gebärfähigen Alter mit bipolarer Störung. Angesichts dieser Ergebnisse kam man in dieser Studie zu der Erkenntnis, dass Lamotrigin wahrscheinlich einen geringeren teratogenen Effekt als andere stimmungsstabilisierende Medikamente, wie z.B. Lithium, hat (Newport, D.J, 2008).

Im Artikel von Bowden et al. (2004) geht es um die Sicherheit und Tolerabilität von Lamotrigin in Zusammenhang mit einer bipolaren Störung.

Insgesamt wurden 7 manisch-depressive Patientinnen in den acht Placebo-kontrollierten klinischen Studien schwanger. Zwei dieser Patientinnen nahmen Lamotrigin ein, davon resultierten ein gesundes Kind und eine elektive Abtreibung. Von den restlichen 5 Patientinnen in der Placebogruppe ergaben sich 4 Spontanaborte und eine elektive Abtreibung. Die Autoren fanden keine Evidenz eines nachteiligen Studienergebnisses in Assoziation mit Lamotrigin-Therapie (Bowden, C.L. et al., 2004).

Zusammenfassend lassen sich folgende Ergebnisse zu Lamotrigin ableiten: Der Wert für schwere Anomalien ist mit ca. 3% aller Lebendgeborenen in der Normalbevölkerung angegeben. In meiner Tabelle waren die Werte einmal bei 2%, bei 2,9% und einmal bei 7,7%. In einer weiteren Studie wurde kein Kind mit Malformationen gefunden. Diese Resultate lassen eher darauf schließen, dass kein Unterschied zwischen dem Malformationsrisiko bei Lamotrigin-Therapie im Vergleich zur Normalbevölkerung besteht. Jedoch war das Risiko in der Studie von Vajda et al. (2003) mit 7,7% deutlich erhöht, was wiederum gegen die Verschreibung dieses Medikaments während der Schwangerschaft spricht. In Bezug auf das Rezidivrisiko der bipolaren Störung lässt sich Folgendes ableiten: Das Rezidivrisiko mit einer Lamotrigin-Therapie liegt bei 30%, wobei das Risiko ohne Therapie beinahe 100% beträgt. Dies bedeutet eine Senkung des Rezidivrisikos mit Lamotrigin um ca. das 3-Fache.

3.4 Carbamazepin (Tegretol®), Oxcarbazepin (Trileptal®)

Untersuchung: Name, Art der Studie und Jahreszahl	Anzahl untersuchter Mütter/ Kinder	Zeitpunkt der Carbamazepin- & Oxcarbazepin- exposition	Ergebnisse
Vajda et al., prospektive Studie, „Australian pregnancy Register“, 2003	307 Patientinnen mit Epilepsie, davon 123 mit Carbamazepin- Monotherapie	1. Trimester	<ul style="list-style-type: none"> Inzidenz von Geburtsdefekten (3,3%)

Meischenguiser et al., Multicenter-studie 2004	114 Kinder von Epileptikerinnen (davon 16 mit Carbamazepin u. 55 mit Oxcarbazepin)	Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> • 1 Herzfehler (Oxcarbazepin, 1,8%) • 1 Fehlgeburt (Carbamazepin) • ↓ teratogener Effekt als traditionelle Antiepileptika
Rosa, „Medicaid Case Records“, Art der Studie unbekannt, 1991	107 Schwangere mit Epilepsie	Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> • 3 Fälle von Spina bifida (2,8% vs. 0,1 bis 0,5% in der Normalbevölkerung)
Holmes et al., Art der Studie nicht bekannt, 2005	80 Kinder von Müttern mit Epilepsie (4 mit Carbamazepin-Monotherapie)	Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> • IQ-Defizit und kleinere Fehlbildungen • ↓ Neuropsychologische Entwicklung • Gesichts- und Extremitätenanomalien bei Kindern mit Antikonvulsiva-Exposition erfordern eine systematische Entwicklungsevaluation • Exponierte Kinder mit Mikrozephalus ↓ IQ um 23,7 Punkte im Gegensatz zu den Kindern mit normalem Kopfumfang • Kein ↓ IQ in Assoziation mit schweren Malformationen
Baptista et al., Case Report, 1998	1 Kind	Carbamazepin ab der 3. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt	<ul style="list-style-type: none"> • Kongenitales Neuroblastom • Keine definitive Beziehung zwischen Carbamazepin-Exposition und Neuroblastomentwicklung
Lutz et al., Case Report, 2007	1 Kind	Carbamazepin ab der 20. SSW, eine Woche vor Geburt Oxcarbazepin	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Entwicklungsverzögerungen/ Pathologien bis zum Alter von 5 Jahren • Weiterer Anhaltspunkt für Sicherheit und Effektivität von Carbamazepin während der Schwangerschaft und Oxcarbazepin postpartum

Rapport et Calabrese, Case Report, 1989	1 Kind	während der gesamten Schwangerschaft: Carbamazepin-exposition	<ul style="list-style-type: none"> • Interaktionen - Carbamazepin und Anti-Baby-Pille • Mutter trotz der Pille unbeabsichtigt schwanger • Gesundes männliches Neugeborenes
---	--------	---	---

Tabelle 3-4: Carbamazepin (Tegretol®), Oxcarbazepin (Trileptal®)

Carbamazepin ist ein stark wirksam antikonvulsives Medikament. Es wird sowohl bei der Behandlung von Epilepsie, als auch bei Schmerzsyndromen wie trigeminalen oder glossopharyngealen Neuralgien eingesetzt. Seit den frühen 70er Jahren wurde Carbamazepin eingesetzt, um vor manisch-depressiven Episoden zu schützen. Es wird oftmals alleine oder in Kombination mit Lithium, Valproat, Neuroleptika oder Antidepressiva verschrieben. Festgestellt wurde auch, dass eine Carbamazepinexposition in der Schwangerschaft das intrauterine Wachstum reduziert. Weiters führt es zu einer höheren Inzidenz von Neuralrohrdefekten (ca. 1%) als in der Normalbevölkerung. Kongenitale Rippenanomalien, faciale Dymorphismen, kardiale Defekte und Nagelhypoplasien können auch ausgelöst werden (Baptista et al., 1998, p. 445-454).

In der Studie von Meischenguiser et al. (2004) wird der teratogene Effekt von Oxcarbazepin beschrieben. Erwähnt werden muss, dass es sich bei den Müttern um Epileptikerinnen und nicht um Patientinnen mit bipolarer Störung handelte. Traditionelle Antiepileptika sind mit einem 2-fach erhöhten Malformationsrisiko vergesellschaftet als in der Normalbevölkerung. Diese Studie handelt von einer Multicenterstudie in Argentinien, in der das Outcome der Schwangerschaften nach der Therapie mit Antiepileptika untersucht wurde. Insgesamt wurden 114 Patientinnen von 1995 bis 2002 untersucht, wobei nur 55 mit Oxcarbazepin therapiert wurden. Von diesen 55 Patientinnen, die mit Oxcarbazepin therapiert wurden (35 in Monotherapie und 20 in Kombination mit anderen Medikamenten), resultierte ein Kind mit kongenitalem Herzfehler. Von den 16 Fällen mit Carbamazepinexposition resultierte eine Fehlgeburt. Daraus schloss man, dass die neueren Präparate möglicherweise einen geringeren teratogenen Effekt haben, als die traditionellen Antiepileptika (Meischenguiser et al., 2004).

In der Studie von Rosa (1991) geht es um alle Patientinnen mit Antiepileptika-Therapie während der Schwangerschaft von 1980 bis 1988 in Michigan, welche in „Medicaid Case Records“ aufgezeichnet wurden. Von den 107 Frauen mit Carbamazepin-Therapie resultierten 3 Kinder mit Spina bifida, dies entspricht ca. 2,8%. Die Analyse von Fallberichten und der Kohorte in dieser Studie gibt Anlass für den Eindruck, dass eine Assoziation zwischen Spina bifida und Carbamazepinexposition besteht (Rosa, F.W., 1991).

Die Studie von Holmes et al. (2005) handelte von der Korrelation von IQ-Defiziten mit Gesichts- und Extremitätenhypoplasien bei Kindern mit einer Exposition in utero durch Antikonvulsiva bei mütterlicher Epilepsie.

Kinder, die während der Schwangerschaft mit Antikonvulsiva, wie Carbamazepin, als Mono- und Polytherapie exponiert wurden, haben gehäuft Gesichts- und Extremitätenhypoplasien.

Manche Kinder wiesen zusätzlich eine kognitive Dysfunktion auf. Getestet wurde, ob Kinder mit Gesichts- und Extremitätenhypoplasien auch häufiger unter einer kognitiven Dysfunktion leiden. Insgesamt wurden 80 Kinder in die Studie eingeschlossen, von denen 76 auf ihren Intellekt getestet wurden. Von den 76 Kindern wurden nur 4 durch eine Carbamazepin-Monotherapie exponiert. Die 3 Kinder mit Antikonvulsivaexposition und Microzephalie hatten ein IQ-Defizit von 23,7 Punkten im Vergleich zu den Kindern mit normalem Kopfumfang. Es fand sich jedoch keine IQ-Verminderung in Assoziation mit schweren Malformationen. Daraus ergab sich der Rückschluss, dass Kinder mit Gesichts- und Extremitätenhypoplasien mit Antikonvulsivaexposition während der Schwangerschaft einer systematischen Entwicklungsevaluation zugeführt werden sollten (Holmes, L. et al., 2005).

Im Artikel von Baptista et al. (1989) beschreiben die Autoren einen sporadischen Fall eines Kindes mit Neuroblastom mit Carbamazepinexposition von der 3. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt. Ein kausaler Zusammenhang zwischen einer Carbamazepinexposition und der Entwicklung eines Neuroblastoms konnte in diesem Fall nicht begründet werden. Es wurden wenige, bis keine Daten in Bezug auf dieses Thema, gefunden. Deshalb wiesen die Autoren daraufhin, dass es ungewiss ist, ob manisch-depressive Schwangere mit z. B. einer Carbamazepin-Therapie möglicherweise das gleiche teratogene und karzinogene

Risiko haben, wie schwangere Epilepsie-Patientinnen. Weitere Untersuchungen zum karzinogenen Risiko von Carbamazepin bei psychiatrischen Patienten sollten durchgeführt werden (Baptista et al., 1998).

Der Artikel von Lutz et al. (2007) handelt von einer Oxcarbazepin-Therapie während der Ernährung des Säuglings mit Muttermilch. In diesem Fall handelte es sich um eine 36-Jährige manisch-depressive Patientin, die eine In-vitro-Fertilisation durchführen ließ und ab der 20. Schwangerschaftswoche wegen einer schweren Depression mit 450 mg Carbamazepin pro Tag therapiert wurde. Eine Woche vor der Geburt wurde die Medikation auf 600 mg Oxcarbazepin pro Tag geändert. Die Patientin gebar ein gesundes, männliches Neugeborenes mit dem Gewicht von 3,8 kg.

Die Mutter stillte das Kind über 18 Wochen. Milchproben sowie Serumproben der Mutter und des Kindes wurden am 8. und 23. Tag postpartum gemessen. Das Milch-Plasma-Verhältnis lag am 8. Tag postpartum bei 0,1 Mikrogramm/ml und am 23. Tag postpartum bei 0,2. Die Werte waren im Referenzbereich. Generell lag die Konzentrations-zur-Zeit-Kurve der Milch unter der Kurve der Plasmakonzentration. Es wurden keine Entwicklungsverzögerung oder Pathologien bis zum Alter von 5 Jahren gefunden. Dieser Fallbericht gab einen weiteren Hinweis darauf, dass Oxcarbazepin postpartum und Carbamazepin während der Schwangerschaft sicher und effektiv zu sein scheinen. Trotzdem sollten diese Medikamente während der Schwangerschaft und Zeit des Stillens mit Vorsicht verschrieben werden (Lutz, U. et al., 2007).

Der Fallbericht von Rapport et al. (1989) handelt von einer 27-jährigen Patientin mit bipolarer Störung, welche wegen eines Kinderwunsches von Lithium auf 600 mg Carbamazepin umgestellt wurde. Nach nur 6 Wochen Carbamazepin-Monotherapie wurde die Patientin trotz Einnahme von oralen Kontrazeptiva schwanger. Die Schwangerschaft verlief ohne Rezidiv und ein gesunder Bub wurde geboren. Dieser Fallbericht ist ein Beispiel für die pharmakokinetischen Interaktionen von Carbamazepin. Er zeigt die Komplikationen der Therapie mit diesem Medikament bei sexuell aktiven Patientinnen mit manisch-depressiver Störung auf. Die Carbamazepin-Einnahme sollte daher immer dem zuständigen Gynäkologen mitgeteilt werden.

Carbamazepin bietet, den Autoren dieses Berichtes zu Folge, eine adäquate phasenprophylaktische Effektivität und eine niedrige Teratotoxizität (Rapport, D.J. et Calabrese J.R., 1989).

Zusammenfassend fand ich folgende Resultate in meiner Recherche über Carbamazepin und Oxcarbazepin: Da ein 3-prozentiges Risiko für kongenitale Fehlbildungen in der Normalbevölkerung besteht, war das Risiko in einer Studie mit Carbamazepinexposition mit 3,3% nur leicht erhöht. Es kam unter Carbamazepin aber zu einem IQ-Defizit, insbesondere bei 3 Kindern mit Microzephalus um 23,7 Punkte. Auch die neuropsychologische Entwicklung scheint vermindert zu sein. Beide Medikamente wurden in 2 Studien als „eher sicher“ beschrieben, in einer Studie vor allem in Bezug auf andere traditionelle Antiepileptika. In der Studie von Rosa (1991) war das Risiko einer Spina bifida mit 2,8% im Vergleich zur Normalbevölkerung mit 0,1 bis 0,2% deutlich erhöht.

In einer anderen Studie von Meischenguiser et al. (2004) war das Herzfehlbildungsrisiko unter Oxcarbazepin mit 1,8% gegenüber der Normalbevölkerung mit ca. 0,8% erhöht. Es wurde keine Assoziation zwischen Carbamazepin und der Entstehung von Neuroblastomen entdeckt. Jedoch wurden Interaktionen mit der Anti-Baby-Pille beschrieben, was zu ungewollten Schwangerschaften führte. Bei Newport et al. (2008) lag die Fehlbildungsrate bei 0%. In zwei weiteren Case Reports wurden auch keine Pathologien oder Entwicklungsverzögerungen gefunden. In der Studie von Lutz et al. (2007) war die Rede von einem Anhaltspunkt für die Sicherheit und Effektivität von Carbamazepin während der Schwangerschaft und Oxcarbazepin postpartum. Einerseits trifft diese Aussage den Ergebnissen in der Tabelle zu Folge zu, andererseits werden negative Effekte dieser Medikamente in Bezug auf den Intelligenzquotienten der Kinder und einer verminderten neuropsychologischen Entwicklung bestätigt.

In einer Studie wurde ein erhöhtes Herzfehlbildungsrisiko gefunden. Auch die erhöhte Rate für Spina bifida spricht gegen die Indikation von Carbamazepin während der Schwangerschaft.

Meiner Meinung nach sollte Carbamazepin während der Schwangerschaft nicht verschrieben werden, da das Fehlbildungsrisiko in der Studie mit den meisten Studienteilnehmern in meiner Tabelle leicht erhöht war. Auch das Risiko für Spina

bifida war erhöht. Es kam zu einem IQ-Defizit, kleineren Fehlbildungen und einer verminderten neuropsychologischen Entwicklung, was meine Meinung in Bezug auf die Verschreibung von Carbamazepin bei Schwangeren bestärkt. Oxcarbazepin würde ich wegen der erhöhten Herzfehlbildungsrate, die in einer Studie mit 55 Studienteilnehmerinnen dokumentiert wurde, nicht verschreiben. Der Nutzen sollte jedoch immer gegen das Risiko abgewogen werden.

3.5 Olanzapin (Zyprexa®)

Untersuchung: Name, Art, Jahreszahl	Anzahl untersuchter Mütter/ Kinder	Zeitpunkt der Olanzapin- exposition	Ergebnisse
Reis et Kallen, 2008	79 Mütter von 958.729 mit Olanzapin- Monotherapie	Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> • 3,8% Gestationsdiabetes (3) • 3,8% Malformationen (3)
McKenna et al., prospektive Studie, 2005	151 in der Fallgruppe, 151 in der Kontrollgruppe (60 Kinder mit Olanzapin- exposition)	mindestens im ersten Trimester	<ul style="list-style-type: none"> • 110 Lebendgeburten (72,8%) • 22 Spontanaborte (14,5%) • 15 Abtreibungen (9,9%) • 4 Todgeburten (2,6%) • 1 schwere Fehlbildung (0,9%) • ↓ Geburtsgewicht in 10% der Exponierten • Keine ↑ Fehlbildungsrate, als in der Kontrollgruppe
Goldstein et al., „Registry in the Lilly Worldwide Pharmaco- vigilance Safety Database“, 2000	23 dokumentierte prospektive Schwanger- schaften, 11 retrospektive Schwanger- schaften	Schwangerschaft	<p>prospektiv:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Spontanaborte (13%) <p>von den übrigen 20 Fällen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 Todgeburt (5%) • 16 gesunde Kinder (80%) • 1 Frühgeburt (5%) • Keine postperinatale und große Malformationen <p>retrospektiv:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Aborte (27,3%) • 1 dysplastische Niere

			<ul style="list-style-type: none"> • 1 Down-Syndrom • 1 Kardiomegalie, Ikterus, Somnolenz • 1 Physiologischer Ikterus • 1 Tachykardie • 1 Krampfanfall • 1 SIDS (Plötzlicher Kindstod) im 2. Lebensmonat • 1 gesundes Kind • Kein ↑ Risiko während der Laktation • Daraus ergibt sich keine ↑ in Bezug auf frühere Studien
Vemuri et Rasgon, Case Report 2007	1 Mutter	Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> • Gestationsdiabetes

Tabelle 3-5: Olanzapin (Zyprexa ®)

Einleitend möchte ich erwähnen, dass atypische Antipsychotika seit Mitte der 90er-Jahre am Markt sind.

Olanzapin ist ein neues Antipsychotikum zur Behandlung von Schizophrenie. Es ist antimanchisch und als Phasenprophylaxe bei bipolarer Störung wirksam (Goldstein et al., 2000, p. 399-403).

Wie schon im Kapitel „Lithium“ erwähnt, wurden in die Studie von Reis et Kallen (2008) 958.729 Mütter in Schweden eingeschlossen. Eine Monotherapie mit Olanzapin hatten in dieser Studienpopulation insgesamt 79 Frauen. Ein häufigeres Auftreten von Gestationsdiabetes und Geburt per Kaiserschnitt nach einer Antipsychotikatherapie wurde festgestellt. 3 Patientinnen mit Olanzapin-Monotherapie mit Gestationsdiabetes wurden dokumentiert. Weiters fand man 3 Kinder mit Malformationen (1 Kind mit Craniosynostosis und ureteralem Reflux, 1 Kind mit Hand/Finger-Fehlbildung und 1 Kind mit Ventrikelseptumdefekt und unspezifischer Fehlbildung des oberen Gastrointestinaltraktes. Dem entspricht eine Fehlbildungsrate von 3,8%. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass diese Studie im Wesentlichen die Ansicht bestätigt, dass der Einsatz von Antipsychotika während der Schwangerschaft mit keinem deutlich erhöhten Risiko

von kongenitalen Malformationen assoziiert ist. Ein leicht gesteigertes Risiko dürfte aber bestehen (Reis et Kallen, 2008).

Diese Studie von McKenna et al. (2005) beschäftigte sich mit dem Outcome von Schwangerschaften, in denen Mütter mit atypischen Antipsychotika therapiert wurden. Am Beginn muss aber erwähnt werden, dass lediglich 18% dieser Patientinnen wegen einer bipolaren Störung mit atypischen Psychopharmaka therapiert wurden (29% wegen einer Depression, 24% wegen Schizophrenie, 7% wegen psychotischen Episoden, u. a.). Primär wurde untersucht, ob das Fehlbildungsrisiko von 1 bis 3% in der Normalbevölkerung bei einer Exposition ansteigt. Sekundär untersuchte man auch das Abortrisiko, das Todgeburtenrisiko, das Geburtsgewicht und das Geburtsalter. Die Kohorte dieser Studie setzte sich aus Schwangeren zusammen, welche entweder das „Motherisk Program“ in Kanada oder das „Israeli Teratogen Information Service“ in Israel kontaktierten. Weiters kamen die Studienteilnehmer aus England, welche von der „Drug Safety Research Unit Database“ rekrutiert wurden. Die Gruppe von Frauen mit einer Therapie mit atypischen Psychopharmaka wurde mit einer Kontrollgruppe von 151 Frauen ohne Exposition abgestimmt. Von den 151 Patientinnen nahmen 60 Olanzapin, 49 Risperidon, 36 Quetiapin und 6 Clozapin ein. Es wurden in der Expositions-Gruppe 110 Lebendgeburten (72,8%), 2 Spontanaborte (14,5%), 5 Abtreibungen (9,9%) und 4 Todgeburten (2,6%) gefunden. Unter diesen Kindern war eines mit schwerer Fehlbildung. Das Geburtsgewicht war im Durchschnitt $3.341\text{g} \pm 685\text{g}$. Die Rate von Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht lag in der exponierten Gruppe bei 10%. In der Kontrollgruppe war der Wert 2%. Ansonsten wurden zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt, auch keine erhöhte Fehlbildungsrate. Diese Resultate deuten darauf hin, dass die Therapie mit atypischen Psychopharmaka während der Schwangerschaft nicht mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko in Verbindung stehen dürfte.

Wenn Patientinnen an einer schweren psychiatrischen Krankheit leiden, ist es unangemessen, die gut eingestellte Therapie zu beenden. Das könnte sowohl die Mutter, als auch das Kind in Gefahr bringen. Obwohl diese Studie darauf hindeutet, dass von atypischen Psychopharmaka kein erhöhtes Risiko für Mutter und Kind ausgehen dürfte, müssen größere Studien zu diesem Thema

nachfolgen, um dies ganz ausschließen zu können. Bis dahin müssen der Nutzen und die Risiken für jeden individuellen Fall genau abgewogen werden. Eine solche Schwangerschaft ist als Risikoschwangerschaft zu betrachten und bedarf genauer Untersuchungen und Kontrollen auch in der Postnatalperiode (McKenna et al, 2005).

Die Studie von Goldstein et al. (2000) handelt von den Auswirkungen einer Exposition mit Olanzapin während der Schwangerschaft in utero und beim Stillen. Alle prospektiv und retrospektiv herausgefundenen Schwangerschaftsberichte wurden gesammelt und im „Registry in the Lilly Worldwide Pharmacovigilance Safety Database“ dokumentiert. Bei den 23 prospektiv dokumentierten Olanzapin-exponierten Schwangerschaften traten 13% Spontanaborte, 5% Todgeburten, 0% schwere Malformationen und 5% Frühgeburten auf. Alle davon befanden sich im Ausmaß der Werte, die bei früheren Kontrollen festgestellt wurden. Des Weiteren wurden 11 retrospektiv festgestellte Fälle im Artikel beschrieben. Darunter waren 3 Aborte, ein Kind mit dysplastischer Niere, ein Kind mit Down-Syndrom, eines mit Kardiomegalie, Ikterus und Somnolenz, eines mit physiologischem Ikterus, eines mit Tachykardie, ein Krampfanfall und ein Kind mit SIDS (Sudden Infant Death Syndrome) im 2. Lebensmonat. Nur ein Kind der Fälle zeigte keine Pathologien. Es wurden zusätzlich 2 retrospektive Fälle von Kindern mit einer Exposition während der Laktation beschrieben. Keiner dieser Fälle deutete auf ein erhöhtes Risiko hin. Die Autoren schrieben, dass derzeit Olanzapin nur verschrieben werden sollte, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fetus rechtfertigt (Goldstein et al., 2000).

Im Artikel von Vemuri et Rasgon (2007) wurde ein Fall eines Olanzapin-induzierten Schwangerschaftsdiabetes ohne fehlende Gewichtssteigerung dokumentiert. Die 38-jährige Patientin mit einer bipolaren Störung verneinte in der persönlichen oder familiären Anamnese Diabetes. Bis zur 5. Schwangerschaftswoche der ersten Schwangerschaft nahm die Patientin aus Japan Lithium ein, welches dann auf Lamotrigin umgestellt wurde. In der 24. Schwangerschaftswoche wurde Olanzapin, welches sie schon zuvor wegen hypomanischer Symptome eingenommen hatte, von 2,5 auf 5 mg pro Tag erhöht. In der 25. Schwangerschaftswoche wurde Gestationsdiabetes diagnostiziert und

mit diätetischen Maßnahmen behandelt. Die Patientinnen gebären in der 40. Schwangerschaftswoche ein gesundes Kind mit normalem BMI von 21 kg/m². Wegen erneuter hypomanischer Phasen wurde Olanzapin im ersten Jahr postpartum auf 15 mg pro Tag erhöht. 20 Monate postpartum wurde die Patientin erneut schwanger. Sie nahm zu dieser Zeit 400 mg Lamotrigin und 15 mg Olanzapin pro Tag ein. In der 10. Schwangerschaftswoche wurde erneut Gestationsdiabetes festgestellt. Es ist unklar, ob die Anomalien im Glukosemetabolismus während der Schwangerschaft und postpartum auf Grund einer Insulinresistenz oder durch Olanzapin auftraten. Erhöhte Glukosewerte zeigten sich nach Erhöhung der Olanzapindosis, was darauf hindeutet, dass Olanzapin eventuell eine ätiologische Rolle spielte. Weitere Studien werden nötig sein, um die Verbindung zwischen Medikamenten und Schwangerschaft mit einer Glukosetoleranzentwicklung aufzuklären (Vemuri et Rasgon, 2007).

Als Zusammenfassung ergeben sich folgende Resultate: Nur in einer Studie von Reis et Kallen (2008) ergab sich eine minimale Erhöhung der Malformationsrate durch Olanzapinexposition mit 3,8% im Gegensatz zum Wert von 3% in der Normalbevölkerung. In drei weiteren Studien ergab sich keine Erhöhung der kongenitalen Fehlbildungen.

Von einem Gestationsdiabetes war in einem Case Report die Rede. Auch in einer weiteren Studie war die Rate des Gestationsdiabetes 3,8%, was aber im Normalbereich von 3% bis 5% liegt. In zwei Studien erkannte man eine Spontanabortrate von 13% und 14,5%. Auch diese Werte sind nicht erhöht, denn die klinisch erkannten Spontanaborte in der Normalbevölkerung liegen zwischen 15 bis 20%.

Diese Ergebnisse führen meiner Meinung nach zur Konklusion, dass durch eine Olanzapinexposition keine nennenswerte Steigerung von teratogenen Risiken entsteht.

3.6 Quetiapin (Seroquel®)

Untersuchung: Name, Art der Studie und Jahreszahl	Anzahl untersuchter Mütter/ Kinder	Zeitpunkt der Quetiapin-exposition	Ergebnisse
McKenna et al., prospektive Studie, 2005	151 in der Fallgruppe, 151 in der Kontrollgruppe (36 Kinder mit Quetiapin-exposition)	mindestens die ersten 3 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Keine ↑ Fehlbildungsrate, als in der Kontrollgruppe • 110 Lebendgeburten (72,8%) • 22 Spontanaborte (14,5%) • 15 Abtreibungen (9,9%) • 4 Todgeburten (2,6%) • 1 schwere Fehlbildung (0,9%) • ↓ Geburtsgewicht in 10% der Exponierten
Kulkarni et al., „National Register of Antipsychotic Medication in Pregnancy“ (NRAMP), 2008	Die ersten 30 Studienteilnehmerinnen wurden prä-sentiert (davon 8 mit Quetiapin-exposition)	Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> • Gründung der NRAMP 2005 ist eine wichtige Maßnahme zur Verbesserung der Therapie von schweren mentalen Krankheiten von schwangeren Patientinnen
Reis et Kallen, 2008	4 von 958.729 Mütter mit Quetiapin-Monotherapie	Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Kind mit Malformationen (0)
Cabuk et al., Case Report, 2007	1 Kind	21. SSW bis zur Geburt	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Pathologien
Klier et al., Case Report 2007	1 Kind	Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> • Gesundes männliches Neugeborenes mit einem Gewicht von 3 kg und einer Größe von 47 cm • APGAR-Score: 9-10-10 • Kind wurde wegen der Medikamente nicht gestillt • Bioverfügbarkeit während der Schwangerschaft niedriger als postpartum

Tabelle 3-6: Quetiapin (Seroquel®)

Das atypische Neuroleptikum Quetiapin wird im Rahmen der Therapie der bipolaren Störung als Antimanikum eingesetzt. Es existieren Hinweise für die Wirksamkeit zur Prävention manischer Episoden bei Patienten mit bipolaren affektiven Störungen (Rothenhäusler et Täschner, 2007, p. 132).

Der Bericht von Kulkarni et al. (2008) beschreibt die vorübergehenden Ergebnisse des 2005 gegründeten „National Register of Antipsychotic Medication in Pregnancy“ (NRAMP), mit dem Ziel der Verbesserung der Behandlung und damit verbunden der Lebensqualität von schwangeren Patientinnen mit schweren mentalen Krankheiten in Australien. Inkludiert wurden in dieses Register Patientinnen beispielsweise mit der Geschichte einer bipolaren Störung mit Psychose oder Schizophrenie. Die Details der antipsychotischen Medikation wurden über die Schwangerschaft hinaus bis hin zu einem Jahr postpartum überprüft. Die Mütter wurden 6 Wochen pränatal, 6 und 12 Wochen postnatal sowie 6 und 12 Monate postnatal zu ihrem Krankheitsverlauf und zur Kindererziehung bzw. dem Wohlergehen des Kindes befragt. In diesem Artikel wurden die ersten 30 Patientinnen präsentiert. Insgesamt nahmen 8 Patientinnen Quetiapin und 3 Patientinnen Olanzapin ein. Das Ziel dieser Studie war es, aufzuzeigen, dass weitere Untersuchungen in Bezug auf den Gebrauch von antipsychotischer Medikation während der Schwangerschaft unerlässlich sind. Diese Studie zeigt auch die Wichtigkeit der Aufklärung der Patientinnen über die Auswirkungen von antipsychotischen Medikamenten während der Schwangerschaft auf. Das Ziel dieser Studie war nicht, die Ergebnisse der 30 Studienteilnehmer zu präsentieren, sondern die Herkunft, die Medikation und die Gesundheitsversorgung der Patientinnen aufzuzeigen (Kulkarni, J., 2008).

Der Artikel von Cabuk et al. (2007) handelt von der Behandlung einer 30-jährigen Patientin mit manischer Episode ab der 21. Schwangerschaftswoche mit Quetiapin. Die Patientin litt seit 12 Jahren an einer bipolaren Störung. Sie hatte die Lithiumtherapie 6 Monate zuvor wegen Kinderwunsch pausiert. Weiters nahm die Patientin 15 mg Haloperidol pro Tag für eine kurze Zeit während der Schwangerschaft ein. Die Geburt und die physische und psychomotorische Entwicklung des Kindes verliefen bis zum 3. Lebensmonat normal. In diesem

speziellen Fall schien Quetiapin während der späten Schwangerschaft für Mutter und Kind sicher zu sein. Generell sollte jedoch eine Schwangere mit einer atypischen Antipsychotika-Therapie während des 2. und 3. Trimesters in kurzen Abständen untersucht werden. Dies ist wichtig, weil es zu Nebenwirkungen, wie metabolischem Syndrom, Schwangerschaftskomplikationen oder perinatalen Syndromen kommen könnte.

Bei der Therapie mit atypischen Antipsychotika wie Quetiapin während der Schwangerschaft sollten jedoch in jedem Fall individuell der Nutzen und das Risiko abgewogen werden (Cabuk et al., 2007).

Der Artikel von Klier et al. (2007) beschrieb den Fall einer 17-jährigen Schwangeren mit bipolarer Störung. Die Patientin wurde mit Quetiapin 300 mg/ d, Venlafaxin 75 mg/ d und Trazodon 150 mg/ d behandelt. Die Patientin entschied sich, das Kind trotz der Aufklärung über das Risiko auszutragen. Insgesamt wurde der Plasmalevel von Quetiapin, Venlafaxin und Trazodon bei der Mutter viermal kontrolliert: im ersten, zweiten und dritten Trimester und 6 Monate postpartum. Die Schwangerschaft verlief komplikationslos und ein gesunder Bub mit normalem Geburtsgewicht kam zur Welt. Während des 4. Lebensstages litt das Neugeborene unter Zittern, was mit der Adaption bei Psychotropika-Therapie im 3. Trimester zu tun haben dürfte. Es fanden sich keine Unterschiede in Bezug auf Plasmalevel oder Eliminationsraten der Medikamente während des 1., 2. und 3. Trimesters. Die Bioverfügbarkeit der Medikamente war während der Schwangerschaft viel niedriger als postpartum. Der Abfall der Bioverfügbarkeit von Quetiapin rechtfertigt die Tatsache, dass genaues Monitoring der Psychopathologie und der Plasmalevel in jedem individuellen Fall einer Schwangeren durchzuführen ist (Klier, C. M., et al., 2007).

Als Konklusion zeigt sich in 2 Studien und in 2 Fallberichten keine erhöhte teratogene Fehlbildungsrate durch eine Quetiapinexposition. In einer Studie lag die Rate bei 0,9%. Diese war gegenüber dem Wert in der Normalbevölkerung von 3% nicht erhöht. Auch die Spontanabortrate liegt mit 14,5% unter dem Normalbereich von 15 bis 20%. Ein weiteres Ergebnis der Recherche über Quetiapin war, dass die Bioverfügbarkeit dieses Medikaments während der Schwangerschaft im Vergleich zur Postpartalperiode erniedrigt war.

Aus diesen Resultaten ergibt sich kein erhöhtes teratogenes Risiko durch Quetiapin.

3.7 Benzodiazepine

Untersuchung: Name, Art und Jahreszahl	Anzahl untersuchter Mütter/ Kinder	Zeitpunkt der Benzodiazepin- exposition	Ergebnisse
Austin et al., Longitudinal- studie, 1998	550 Kinder bis zum Alter von 4 Jahren	Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> Kein Unterschied in Bezug auf Malformationen oder neurologische Entwicklung, Verhalten und IQ
Viggedal et al., 1993, p 295-305	17 exponierte Kinder von Müttern mit Angststörungen, vs. 29 nicht- exponierte Kinder	gesamte Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> Verspätete mentale Entwicklung der exponierten Kinder

Tabelle 3-7: Benzodiazepine

Benzodiazepine sind u. a. als Zusatzmedikation bei der Therapie von Depressionen indiziert. Sie mildern die innere Erregung und Angstsymptomatik (Rothenhäusler et Täschner, 2007, p. 143).

In dieser prospektiven Studie von Viggedal et al. (1993) nahmen 17 Kinder teil, deren Mütter während der gesamten Schwangerschaft Benzodiazepine einnahmen. Diese Kinder wurden mit 29 nicht-exponierten Kindern verglichen. Die Kinder mit Benzodiazepinexposition wiesen einen einheitlich verminderten Quotienten in genereller Entwicklung, dem so genannten GQ (General Development Quotient) auf. Auch der so genannte DQ (Development Quotient) für die Bereiche persönlich-soziales Verhalten, Hören und Sprechen, Auge-Hand-Koordination und die Entwicklung des Bewegungssystems waren bei der Gruppe mit Benzodiazepinexposition sowohl im 5., 10. und 18. Monat erniedrigt.

Statistisch signifikant waren die Unterschiede der Gruppen in Bezug auf den GQ im Alter von 10 und 18 Monaten.

Die meisten Defizite wurden im Alter von 10 Monaten im Bereich persönlich-sozialer Entwicklung, Auge-Hand-Koordination und im Alter von 18 Monaten wiederum im Bereich persönlich-sozialer Entwicklung und Hören und Sprechen beobachtet.

Jedoch zeigten die Kinder beider Gruppen keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Aktivität oder Aufmerksamkeit. Die Kinder der Benzodiazepin-Gruppe konnten sich aber häufig länger konzentrieren. In einigen Publikationen zeigte sich, dass Diazepam während der Geburt zu Hypotonie, vermindertem APGAR-Score, Hypothermie und Atemdepression beim Neugeborenen führen kann (Owen et al., 1972, Cree et al., 1973, Gillberg et al., 1977).

Durch diese Ergebnisse lässt sich darauf schließen, dass die pränatale Exposition von Benzodiazepinen zu einer generellen Entwicklungsverlangsamung bis zum Alter von 18 Monaten führt (Viggedal, G. et al., 1993).

Zusammenfassend ergaben sich folgende Resultate: In einer Studie fand man während einer Benzodiazepinexposition keine Auffälligkeiten in Bezug auf Malformationen, die neurologische Entwicklung, das Verhalten und den Intelligenzquotienten der Kinder. In der zweiten Studie wurde eine verspätete mentale Entwicklung der exponierten Kinder festgestellt.

Meiner Meinung nach gibt es in Bezug auf dieses Thema zu wenig Literatur, um zu einer endgültigen Konklusion in Bezug auf die Verwendung in der Schwangerschaft zu kommen.

4 DISKUSSION

Alle Stimmungsstabilisatoren stellen ein Risiko in der Schwangerschaft dar. Die initialen Registerdaten über Lithium zeigten auf, dass eine Exposition im ersten Trimester mit einem erhöhten Risiko von kardialen Anomalien assoziiert ist. Neuere prospektive und Fall-Kontroll-Studien demonstrierten, dass das Risiko aber viel niedriger ist, als zuerst angenommen. Die Hauptrisikofaktoren der Exposition in der fortgeschrittenen Schwangerschaft sind Polyhydramnion (wegen Lithium-induziertem nephrogenen Diabetes insipidus des Kindes), Frühgeburt, neonatale Toxizität und neonataler Hypothyreoidismus.

Carbamazepin und Valproat sind mit einem erhöhten Risiko von Neuralrohrdefekten und anderen kleineren Anomalien nach einer Exposition im ersten Trimester vergesellschaftet. Im Vergleich zu diesen Risiken kann es aber auch durch eine unbehandelte bipolare Störung der Mutter während der Schwangerschaft zu Risiken kommen. Eine Schwangere mit einer akuten Manie wird z.B. häufig weniger auf die pränatale Vorsorge achten, weniger Vorbereitungen für ihr Kind treffen, eventuell sexuell nicht so achtsam sein (HIV-Gefahr für Mutter und Kind). Sie wird auch eher rauchen, Alkohol trinken und Drogen nehmen, eher Opfer von Gewalt und möglicherweise weniger umsorgt werden. Eine schwere Depression kann des Weiteren auch Suizidversuche, zu wenig Compliance in Bezug auf die pränatalen Vorsorgeuntersuchungen und Mangelernährung zur Folge haben. Patientinnen, die ihre Symptome sehr früh erkennen oder eine Familie haben, die hinter ihnen steht, sind eher Kandidatinnen für einen Medikamentenauslassversuch. Günstig wäre ein Treffen zu organisieren, in dem der Therapeut, die Familienmitglieder und die Patientin anwesend sind und wo darüber entschieden wird, was im Falle von neu auftretenden Symptomen passieren soll (Medikation wieder ansetzen, Hospitalisation oder Versuch einer ECT). Natürlich gibt es keine Garantie für Sicherheit, wenn die Patientin z. B. manisch ist. Wenn diese Maßnahmen jedoch berücksichtigt werden, wird die Zusammenarbeit aller Beteiligten auf jeden Fall gefördert und Vertrauen kann aufgebaut werden. Generell gilt jedoch, dass der Nutzen und das Risiko für jede schwangere Patientin individuell abgewogen werden sollte (Finnerty, M. et al., 1996, p. 261-263).

5 KONKLUSION

Zusammenfassend sollten die beachtlichen Krankheitssymptome und –folgen einer unbehandelten bipolaren Störung und ihr signifikantes Rezidivrisiko bei Therapieabbruch bedacht werden. Bis zu 70% der Patientinnen mit einer bipolaren Störung ohne Therapie erleiden ein Rezidiv in der postnatalen Zeit, was eine Therapie erforderlich macht (Tanaka, 2008).

Eine längere Unterbrechung der Therapie ist daher oft nicht durchführbar. In meiner ausführlichen Literaturrecherche habe ich nun folgende Ergebnisse gefunden:

Offensichtliche und relevante Fehlbildungen werden in der Embryologie mit 3% aller Lebendgeborenen angegeben. In ca. 0,8% der Fälle tritt eine kongenitale Herzfehlbildung auf (8/1.000), wobei die Ebstein-Anomalie nur < 0,5% davon ausmacht. Die Inzidenz der Ebstein-Anomalie macht 0,005% aller Lebendgeburten aus (1/20.000). Die Häufigkeit von Neuralrohrdefekten ist in der Normalbevölkerung 0,1 bis 0,5%.

Zusammenfassend gibt es zu Lithium mehr Studien, die eine erhöhte Fehlbildungsrate sowie im Speziellen eine erhöhte Herzmalformationsrate, beschreiben. In den beiden Studien mit den meisten Studienteilnehmerinnen zeigte sich jedoch kein erhöhtes Malformationsrisiko. Gefunden wurden widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf das Geburtsgewicht. Das Risiko einer Frühgeburt ist mit einem 2,5-fach erhöhten Risiko beschrieben. Erwähnt werden sollte an dieser Stelle auch, dass das Risiko für ein Kind mit Ebstein-Anomalie nach Lithiumexposition laut meiner Recherche, nicht erhöht ist.

In meiner Tabelle über Valproat wurde die Rate der schweren Fehlbildungen einmal mit 6,7%, mit 10,7% und in einer weiteren Studie mit 16,7% dokumentiert. Diese Werte zeigen, dass das Risiko kongenitaler Malformationen nach Valproatexposition während der Schwangerschaft um mehr als das Doppelte erhöht ist.

Es kommt laut meiner Recherche auch zu einem verminderten verbalen Intelligenzquotienten sowie zu einer erhöhten Gedächtniseinschränkung.

Durch diese Ergebnisse komme ich zur Konklusion, dass ich Valproat während der Schwangerschaft nicht einsetzen würde.

Zu Lamotrigin lassen sich folgende Ergebnisse ableiten: In meiner Tabelle lagen die Werte der kongenitalen Fehlbildungen einmal bei 2%, einmal bei 2,9% und einmal bei 7,7%. In einer weiteren Studie wurde kein Kind mit Malformationen gefunden. Diese Ergebnisse zeigen auf, dass eher kein Unterschied zwischen dem Malformationsrisiko bei Lamotrigin-Therapie im Vergleich zur Normalbevölkerung besteht. Jedoch war das Risiko in der Studie von Vajda et al. (2003) mit 7,7% deutlich erhöht.

Zusammenfassend fand ich folgende Resultate in meiner Recherche über Carbamazepin und Oxcarbazepin:

Ich schließe aus den Resultaten in meiner Tabelle, dass Carbamazepin während der Schwangerschaft nicht verschrieben werden sollte, da das Fehlbildungsrisiko in der Studie mit den meisten Studienteilnehmern in meiner Tabelle leicht erhöht war. Auch das Risiko für Spina bifida war erhöht. Es kam zu einem IQ-Defizit, weiters zu kleineren Anomalien und einer verminderten neuropsychologischen Entwicklung. Dies bestärkt meine Meinung in Bezug auf die Verschreibung von Carbamazepin während der Schwangerschaft. Des Weiteren würde ich Oxcarbazepin wegen der erhöhten Herzmalformationsrate, die sich aus einer Studie mit 55 Studienteilnehmerinnen ergab, nicht verschreiben. Es sollte jedoch in jedem Fall individuell eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Nur in einer Studie von Reis et Kallen (2008) ergab sich zu Olanzapin eine geringe Erhöhung der Fehlbildungsrate mit 3,8%. Drei weitere Studien zeigten keine Erhöhung der kongenitalen Fehlbildungen. Möglicherweise besteht aber ein leicht erhöhtes Risiko für Gestationsdiabetes. In zwei Studien erkannte man eine Spontanabortrate von 13% und 14,5%. Diese Werte waren wiederum nicht erhöht, da die Werte in der Normalbevölkerung zwischen 15 bis 20% liegen.

Dies führt für mich zur Konklusion, dass durch eine Exposition mit dem atypischen Neuroleptikum Olanzapin keine nennenswerte Steigerung teratogener Risiken entsteht.

Für die Quetiapinexposition zeigten sich keine erhöhten Risiken bei der Einnahme in der Schwangerschaft, wenngleich es nur eine sehr begrenzte Anzahl an vorliegenden Untersuchungen gibt.

In Bezug auf eine Benzodiazepinexposition während der Schwangerschaft gibt es meiner Meinung nach zu wenig Literatur, um daraus eine Konklusion zu ziehen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Adele, C., Viguera, M.D., Ruta Nonacs, M.D., Lee S. Cohen, M.D., Leonardo Tondo, M.D., Aoife Murray, A.B., Ross J. Baldessarini., M.D., Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance, *Am J Psychiatry*, 2000, 179-184

Baptista T., Araujo H., Rada P., Hernández L., Congenital neuroblastoma in a boy born to a woman with bipolar disorder treated with carbamazepine during pregnancy, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1998 Apr,22(3),445-54

Blake L.D., Lucas D.N., Aziz K, Castello-Cortes A., Robinson P.N., Lithium toxicity and the parturient: case report and literature review, *Int J Obstet Anesth.*, 2008 Apr, 17(2), 164-9

Bowden C.L., Asnis G.M., Ginsberg L.D., Bentley B., Leadbetter R., White R., Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder, *Drug Saf.* 2004, 27(3), 173-84

Cabuk D., Sayin A., Derinöz O., Biri A., Quetiapine use for the treatment of manic episode during pregnancy, *Arch Womens Ment Health*, 2007, 10(5), 235-236

Cohen L.S., Sichel D.A., Robertson L.M., Heckscher E., Rosenbaum J.F., Postpartum prophylaxis for women with bipolar disorder, *Am J Psychiatry*, 1995 Nov, 152(11), 1641-5

Cunnington M., Tennis P., International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee, Lamotrigine and the risk of malformations in Pregnancy, *Neurology*, 2005 Mar 22,64(6):955-60

Czeizel A., Rácz J., Evaluation of drug intake during pregnancy in the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Anomalies, *Teratology*, 1990 Nov, 42(5), 505-12

Diav-Citrin O., Shechtman S., Bar-Oz B., Cantrell D., Arnon J., Ornoy A., Pregnancy outcome after in utero exposure to valproate: evidence of dose relationship in teratogenic effect, *CNS Drug*, 2008, 22(4), 325-34

Dodd S., Berk M., The safety of medications for the treatment of bipolar Disorder during pregnancy and the puerperium, *Curr Drug Saf.*, 2006 Jan,1(1):25-33

Finnerty M., Levin Z., Miller L.J., Acute manic episodes in pregnancy, *Am J Psychiatry*, 1996 Feb, 153(2), 261-3

Gastpar, M., Kasper, S., Linden, M., 2003, *Psychiatrie und Psychotherapie*, Springer-Verlag, Wien, 2. Auflage, 132-49

Goldstein D.J., Corbin L.A., Fung MC, Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience, *J Clin Psychopharmacol*, 2000 Aug, 20(4), 399-403

Holmes L.B., Coull B.A., Dorfman J., Rosenberger P.B., The correlation of deficits in IQ with midface and digit hypoplasia in children exposed in utero to anticonvulsant drugs, *J Pediatr*. 2005 Jan, 146(1), 118-22

Jacobson, S.J., Jones, K., Johnson, K., Ceolin, L., Kaur, P., Sahn, D., Donnenfeld, A.E., Rieder, M., Santelli, R., Smythe, J., Pastuszak, A., Einarson, T., Koren, G., Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester, *The Lancet*, 1992, 530-533

Kallen, B., Tandberg, A., Lithium and pregnancy, Department of Embryology, University of Lund, Sweden, 1983, 134-139

Kenndy, D. et Koren, G., Valproic acid use in psychiatry: issues in treating women of reproductive age, *J Psychiatry Neurosci*, 1998, 23(4), 223-228

Klier C.M., Mossaheb N., Saria A., Schloegelhofer M., Zernig G., Pharmacokinetics and elimination of Quetiapine, venlafaxine, and Trazodone during pregnancy and postpartum, *J Clin Psychopharmacol*, 2007 Dec, 27(6), 720-721

Kozma C., Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature, *Am J Med Genet.*, 2001,98(2):168-75

Kozma, C., Neonatal toxicity and transient neurodevelopmental deficits following prenatal exposure to Lithium: another clinical report and a review of the literature, Washington, 2005, 441-444

Kulkarni J., McCauley-Elsom K., Marston N., Gilbert H., Gurvich C., de Castella A., Fitzgerald P., Preliminary findings from the National Register of Antipsychotic Medication in Pregnancy, *Aust N Z J Psychiatry*, 2008 Jan, 42(1), 38-44

Lenz, G., Küfferle, B., 2008, *Klinische Psychiatrie*, Facultas Universitätsverlag, Wien, 3. Auflage, 249

Lutz, U., Wiatr, G., Gaertner, H.-J., Bartels, M., Oxcarbazepine Treatment During Breast-Feeding, Lippincott Williams & Wilkins, 2007, 730-731

McKenna, K., Koren, G., Tetelbaum, M., Wilton, L., Shakir, S., Diav-Citrin, O., Levison, A., Zipursky, R.B., Einarson, A., Pregnancy Outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study, *J Clin Psychiatry*, 2005, 66, 444-449

Meischenguiser, R., D`Giano, C.H., Ferraro, S.M., Oxcarbamazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina, *Epilepsy & Behavior*, 2004, 5, 163-167

Möller, H.J., Laux, G., Deister, A., 2009, *Psychiatrie und Psychotherapie*, Thieme Verlag KG, Stuttgart, 4. Auflage, 80-81

Morton, R., Weinstein, M.D., Michael, D., Goldfield, M.D., Cardiovascular Malformatios with Lithium Use during Pregnancy, AM J Psychiatry 132:5, 1975, 529-531

Newport, D.J., Stowe, Z.N., Viguera, A.C., Calamaras, M.R., Juric, S., Knight, B., Penell,, P.B., Baldessarini, R.J., Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy, Blackwell Munksgaard, 2008, 432 – 436

Newport, D.J., Stowe, Z. N., Viguera, A.C., Calamaras M.R., Juric, S., Knight, B., Penell, P.B, Baldessarini, R.J., Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy, Bipolar disorders, 2008:10: 432-436

Rapport, D.J., Calabrese, J.R., Interactions between Carbamazepine and Birth Control Pills, Psychosomatics, 1989, 462-463

Reis, M., Kallen, B., Maternal Use of Antipsychotics in Early Pregnancy and Delivery Outcome, Journal of Clinical Psychopharmacology, 2008, 279-288

Robert E., Francannet C.,Comments on "Teratogen update on lithium" by J. Warkany, Teratology,1990 Sep, 42(3), 205

Robert E., Guibaud P., Maternal valproic acid and congenital neural tube defects, Lancet, 1982 Oct 23, 2(8304), 937

Rosa F.W., Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy, N Engl J Med. 1991 Mar 7, 324(10), 674-7

Rothenhäusler, H.-B., Täschner, K.-L., 2007, Kompendium Praktische Psychiatrie, Springer-Verlag, Wien, 1. Auflage, 112-139, 143

Sabers A., Dam M., A-Rogvi-Hansen B., Boas J., Sidenius P., Laue Friis M., Alving J., Dahl M., Ankerhus J., Mouritzen Dam A., Epilepsy and pregnancy: Lamotrigine as main drug used, Acta Neurol Scand, 2004 Jan, 109(1), 9-13

Schou, M., Goldfield, M.D., Weinstein, M.R., Villeneuve, A., Lithium and Pregnancy-I, Report from the Register of Lithium Babies, British Medical Journal, 1973, 2, 135-136

Schou. M., What happened later to the lithium babies? A follow-up study of children born without malformations, Acta psychiat. Scand., 1976, 54, 193-197

Schou M., Lithium treatment during pregnancy, delivery, and lactation: an Update, J Clin Psychiatry, 1990 Oct, 51(10), 410-3

Sipek, A., Lithium and Ebstein's Anomaly, Cor Vasa, 31 (2), 1989, 149-156

Smith, J., et Whitehall, J., Sodium Valpoate and the fetus: a case study and review of the literature, Neonatal network, Vol. 28, No. 6., 2009, 363-367

Stewart D.E., Klompenhouwer J.L., Kendell R.E., van Hulst AM, Prophylactic lithium in puerperal psychosis, The experience of three centres, Br J Psychiatry, 1991 Mar, 158, 393-397

Tanka, T., Moretti, M., Verjee, Z., Shupak, M., Ivanyi, K., Ito, S., A pitfall of measuring lithium levels in neonates, Ther Drug Monit, 2008, 30, 752-754

Tölle, R., Windgassen, K., 2006, Psychiatrie, Springer Medizin-Verlag, Heidelberg, 14. Auflage, 236-237, 366

Troyer, W. A., Pereira, G.R., Lannon, R. A., Belik, J., Yoder, M., Association of maternal Lithium exposure and premature delivery, Journal of Perinatology, Vol.XIII, NO.2, 1993, 123-127

Vajda F.J., O'Brien T.J., Hitchcock A., Graham J., Lander C., The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months, J Clin Neurosci. 2003 Sep, 10(5), 543-9

Van Gent, E. M., Nabarro, G., Haloperidol as an Alternative to Lithium in Pregnant Women, *Am J Psychiatry* 144:9, September 1987, 1241

Van Gent E.M., Verhoeven W.M., Bipolar illness, lithium prophylaxis, and Pregnancy, *Pharmacopsychiatry*, 1992 Jul, 25(4), 187-91

Vemuri, M.P. et Rasgon, N.L., A Case of Olanzapine-Induced Gestational Diabetes Mellitus in the Absence of Weight Gain, *J Clin Psychiatry* 18, 12,2007, 1989

Vinten J., Adab N., Kini U., Gorry J., Gregg J., Baker G.A., Neurodevelopment Study Group, Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero, *Neurology*, 2005 Mar 22, 64(6), 949-54

Warkany J., Teratogen update: lithium. *Teratology*, 1988 Dec, 38(6), 593-7

Wyszynski, D.F., Nambisan M., Surve, T., Alsdorf, R.M., Smith, C.R., Holmes, L.B., Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy, *Neurology*, 2005, 64, 961-965

Yacobi S., Ornoy A., Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review, *Jerusalem*, 2008, 45(2), 95-106

Yingling D.R., Utter G., Vengalil S., Mason B., Calcium channel blocker, nimodipine, for the treatment of bipolar disorder during pregnancy, *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Dec, 187(6), 1711-2

Zalzstein E., Koren G., Einarson T., Freedom R.M., A case-control study on the association between first trimester exposure to lithium and Ebstein's anomaly, *Am J Cardiol*, 1990 Mar 15,65(11), 817-8