

Diplomarbeit

Psychopharmaka in der Schwangerschaft und in der Stillzeit

eingereicht von

Nisha Mercedes Grünberger

Matrikelnummer: 0411275

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut/ Klinik Psychiatrie

unter der Anleitung von

Univ. -Prof. Dr.med.univ. Dr.phil. Hans-Peter Kapfhammer

und

Univ.-Ass.Dr. Markus Magnet

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

Unterschrift

Danksagung

Ich möchte mich herzlichst bei Herrn Univ. Prof. Dr. Dr. Hans-Peter Kapfhammer bedanken, der mich als Diplomantin angenommen hat.

Zudem möchte ich einen Dank an meinen Zweitbetreuer Herrn Univ.-Ass. Dr. Markus Magnet aussprechen, der mich mit seinem fachlichen Wissen unterstützt hat und für mich stets ein offenes Ohr hatte.

Des Weiteren möchte ich hier meinen Eltern ein herzliches Dankeschön widmen, da sie mir nicht nur mein Medizinstudium ermöglicht haben, sondern mir auch rund um die Uhr zur Seite gestanden sind und mich fortwährend dabei unterstützt haben.

Ihre Freude und Stolz waren für mich immer die Prise Motivation durchzuhalten und immer nach Vorne zu blicken.

Mir ist es ein persönliches Anliegen, im Gedenken an meinen Bruder, ihm diese Zeile zu widmen.

Zusammenfassung

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich anhand verschiedenster Fachliteratur und renormmierter Publikationen mit den Psychopharmaka und ihrer Teratogenität und der damit verbundenen möglichen Auswirkungen bei Gebrauch während der Schwangerschaft und Stillzeit auf den ungeborenen Organismus.

Bezüglich der TCA kann davon ausgegangen werden, dass es keine Teratogenität besitzt, wohl aber ihr Gebrauch zu perinatalen Komplikationen führen kann.

Bei der Auswertung von Studien und Literatur in Hinsicht auf SSRI und dessen Auswirkungen auf den exponierten Säugling, kann auch hier weder von teratogenen Effekte noch von einer erhöhten Fehlbildungsrate gesprochen werden. Zusätzlich wird jedoch erwähnt, dass es bei der Behandlung während der Schwangerschaft zu zentralnervösen, gastrointestinalen und respiratorischen Anpassungsstörungen beim Neugeborenen kommen kann.

Speziell bei der Substanzklasse SSRI wurde Paroxetin in mehreren Studien auf diskutierte Nebeneffekte untersucht und auf eine mögliche Teratogenität hingewiesen. Eine Teratogenität konnte jedoch nicht bestätigt werden. Die bereits oben bei den SSRI genannten Auswirkungen, sind auch unter Paroxetin beobachtet worden. Zusätzlich konnte ein vermehrtes Auftreten von Krampfanfällen detektiert werden.

Auch bei der genaueren Auswertung von Antipsychotika konnte keine abweichende Fehlbildungsrate ermittelt werden und wird in den meisten Studien bzw. in der Literatur als nichtteratogen bezeichnet. Neuroleptika sind nicht mit strukturellen Geburtsdefekte assoziiert. Mögliche Anpassungsstörungen sind auch hier selbstlimitierend.

Speziell zu Olanzapin wurde die Empfehlung ausgesprochen, die Dosis vor der Geburt zu reduzieren, da es in höheren Dosierungen zu Krampfanfällen beim Neugeborenen führen kann.

Lithium wurde seit Einführung in den 60er Jahren immer wieder untersucht. Zu Beginn wurde diesem Phasenprophylaktikum eine erhöhte Teratogenität zugesprochen, dies ist durch neuere Studien aber deutlich relativiert worden, von einigen Autoren wird das signifikant erhöhte Risikoprofil angezweifelt.

Abstract

Drawing on professional literature and renowned publications, this thesis deals with psychotropic drugs and their teratogenicity and possible effects on the unborn organism related to use during pregnancy and lactation.

Concerning TCAs, it can be assumed that they do not cause teratogenicity, but can indeed lead to perinatal complications.

In the analysis of studies and literature with regard to SSRIs and their effects on the exposed infant, neither teratogenic effects nor an increased malformation rate occur. It is, however, mentioned that treatment during pregnancy can cause central nervous, gastrointestinal and respiratory adaptive disorders in the newborn.

Especially in the drug class SSRI, paroxetine has been tested in several studies for its side effects and a potential teratogenicity has been indicated, but could not be confirmed. As in the abovementioned effects of SSRIs, they have been observed in exposed infants from the use of paroxetine; furthermore, increased seizures could be detected.

A differing malformation rate could not be found in the more precise evaluation of antipsychotics, either, and in most of the studies and literature, they are referred to as non-teratogenic. Most neuroleptic drugs are not known to cause structural birth defects. The possible adaptive disorders are also self-limiting in this case.

Regarding olanzapine in particular, the recommendation has been made to lower the dose before birth, as it can cause seizures in the newborn.

Lithium, one of the most debatable mood stabilizers, has been studied repeatedly over the past decades. At first, it was claimed that this medication caused increased teratogenicity; more recent studies have disproved this and several authors have challenged the significantly increased risk factors.

Glossar und Abkürzungen

p.c.	Post conceptionem
AD	Antidepressiva
SSRI	Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
MAO-A	Monoaminoxidase-A
TCA	Trizyklische Antidepressiva
RIMA	Reversible Monoaminoxidase Hemmer
NaSSA	Noradrenalin – Serotonin spezifisches Antidepressivum
DAS	duales serotonerges Antidepressivum
SNRI	Serotonin – Noradrenalin – Reuptake Inhibitoren
SRI	Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
NRI	Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren
NARI	Selektives Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren
EPS	Extrapyrimidales Syndrom
RDS	Respiratory Distress Syndrom
ZNS	Zentrales Nervensystem
IQ	Intelligenz Quotient

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1:** Die wichtigsten Entwicklungsschritte in der Embryonalperiode
- Tabelle 2:** Antidepressiva, die in Österreich therapeutisch eingesetzt werden
- Tabelle 3:** Antipsychotika und ihre möglichen Auswirkungen auf das Ungeborene
- Tabelle 4:** Phasenprophylaktika und ihre Auswirkungen in der Schwangerschaft
- Tabelle 5:** Auswirkungen bei Hypnotika-Exposition während der Schwangerschaft
- Tabelle 6:** Auswirkungen von Anxiolytika Gebrauch während der Schwangerschaft

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Schwangerschaftsverlauf.....	2
1.1.1 Erstes Trimenon (1.-12. Entwicklungswoche).....	2
1.1.2 Zweites und Drittes Trimenon.....	4
1.2 Plazentaschranke.....	6
1.3 Laktation.....	6
1.4 Psychopharmaka.....	7
1.4.1 Antidepressiva.....	7
1.4.1.1 Antidepressiva der ersten Generation.....	8
1.4.1.2 Antidepressiva der zweiten Generation.....	9
1.4.1.3 Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI).....	9
1.4.1.4 Selektive reversible Hemmstoffe der Monoaminoxidase-A/RIMA.....	10
1.4.1.5 Antidepressiva mit dualem Wirkstoff.....	10
1.4.1.6 Selektive Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (NARI).....	11
1.5 Antipsychotika (Neuroleptika).....	11
1.5.1 Typische Neuroleptika.....	12
1.5.2 Atypische Neuroleptika.....	13
1.6 Stimmungsstabilisierer (Phasenprophylaktika).....	14
1.7 Anxiolytika (Tranquilizer), Hypnotika und Sedativa.....	15
2. Material und Methoden.....	18

3. Ergebnisse und Resultate	19
3.1 Studien und Literatur über Antidepressiva.....	19
3.2 Studien und Literatur über Antipsychotika (Neuroleptika).....	29
3.3 Studien und Literatur über Stimmungsstabilisatoren (Phasenprophylaktika).....	38
3.4 Anxiolytika (Tranquilizer), Hypnotika und Sedativa.....	41
3.5 Literatursammlung über die Wirkung der Psychopharmaka in der Stillzeit.....	44
4. Diskussion	48
Literaturverzeichnis.....	52

1. Einleitung

Diese Diplomarbeit soll anhand verschiedener Reviews und weiterer Literatursammlungen einen Überblick über die möglichen Auswirkungen von im Klinikalltag verwendeten Psychopharmaka auf den Embryo bzw. Föten in der Schwangerschaft sowie die Wirkungen der unterschiedlichen Substanzklassen auf das Neugeborene während der Stillzeit verschaffen und somit die Wichtigkeit dieses Themas näher bringen.

Um die möglichen Fehlbildungen genauer verstehen zu können, wird in den folgenden Kapiteln ein Einblick in die Pathophysiologie der Schwangerschaft, aber auch in die der Plazentaschranke und Laktation gewährt.

Zudem ist es notwendig, die einzelnen Psychopharmakaklassen in ihrer Wirkungsweise und deren potenziellen Nebenwirkungen zu besprechen, um die möglichen Auswirkungen auf das Ungeborene besser ergründen zu können.

1.1 Schwangerschaftsverlauf

1.1.1 Erstes Trimenon (1.-12. Entwicklungswoche)

Die Blastozyste entwickelt sich in der ersten Schwangerschaftswoche, und besteht aus dem Trophoblasten, Embryoblasten und dem Exozölon.

In der Phase der Embryogenese entwickeln sich in der 4. bis 8. Entwicklungswoche aus dem Ektoderm, Mesoderm und Entoderm die für jedes Keimblatt charakteristischen Organsysteme.

[1]

In der dritten Woche beginnt das Neuralrohr, in dessen vorderem Teil bläschenartige Ausweitungen als erste Grobeinteilung des Gehirns erscheinen, sich zu schließen.

In dieser Phase entstehen die sogenannten Somiten, die die Vorläufer der Wirbelsäule bilden und zudem schlägt nun das primitive, schlauchartige Herz vereinzelt.

Als Organanlagen treten Lunge, Darm, Leber, Ohren, Augen, Nieren, Schilddrüse und Muskulatur in Erscheinung.

Im Verlauf der vierten Woche weist das geschlossene Neuralrohr die ersten Hirnnerven und Ganglien als nervöse Schaltzentralen auf. Des Weiteren sind die Somiten vollständig und der primitive Blutkreislauf schließt sich. Zudem unterteilt sich der Herzschlauch, der sich rhythmisch kontrahiert und die Extremitäten sind als Knospen erkennbar. Ebenfalls sind die Augen- und Ohrgruben vorhanden.

Die primitive Nierenentwicklung geht voran und die endgültigen Nieren sind angelegt. Die Anlagen vom Hypophysenvorderlappen, von Luftröhre, Pankreas, Magen und Zunge sind beobachtbar. [1]

In der fünften Entwicklungswoche differenziert sich im hinteren Neuralrohr bereits das Rückenmark und im Gehirn sind nun die wichtigsten Teile angelegt.

In den Augen entsteht die Retina, zudem treten Pigmente auf und die Linsengrube hat sich zum Linsenbläschen geschlossen. [1]

Die Blutgefäße wandern aus dem Rumpf in den Kopf und in die Gliedmaßen ein; dort bilden sich nun auch die Muskeln.

In den paddelförmigen vorderen Gliedmaßen werden Vorläufer der Knochen gebildet, gefolgt von der beginnenden Knorpelbildung in der vorderen Wirbelsäule.

Der Darm hat sich in mehrere Abschnitte unterteilt und die Lunge verzweigt sich.[1]

Der Hypophysenhinterlappen, Epiphyse, Harnleiter, primitive Genitalleiste, Gallenblase sowie Milz und Thymus sind als neue Anlagen erkennbar.

Das Stadium der sechsten Entwicklungswoche ist geprägt durch die Kopfentwicklung. Das Vorderhirn wächst stark und die Hirnhäute werden angelegt. Der Nervus Opticus wandert in die Augen ein und die Augenlider sind angelegt.[1]

Das Herz besteht nun aus vier Kammern. Zudem hat sich die Blutbildung in die Leber verlagert. Auch im Bereich der Extremitäten ist die Weiterentwicklung zu verzeichnen. In den oberen Gliedmaßen trennen sich die Finger, während die Zehen noch nicht ganz frei sind. In den Gliedmaßen treten erstmalig Knorpel auf, wobei dieser in der Wirbelsäule bereits verbreitet ist. Neue Anlagen in diesem Zeitraum sind neben Milch- und Speicheldrüsen auch Mittelohr und die Hornhaut der Augen. [1]

In der siebten Woche degeneriert die Schwanzknospe, die Zehen sind nun frei und die Extremitäten beginnen zu verknöchern. Das Schädelskelett entwickelt sich sehr stark und die Hauptarterien verästeln sich. Es beginnt die Differenzierung der endgültigen Nieren und die definitive Magenform ist erreicht.

In der kommenden Woche bildet sich nicht nur das Gesicht, sondern ebenso im Vorderhirn setzt die Feindifferenzierung ein.

Die großen Blutgefäße haben ihre endgültige Position eingenommen.

Erstmals sind die Hoden und Eierstöcke zu unterscheiden. Anlagen von Lymphknoten und Tastkörperchen treten in Erscheinung. [1]

Anschließend tritt die Fetogenese ein, der Zeitraum zwischen dem Beginn des 3. Monats p.c. bis zur Geburt. Diese Zeitspanne ist hauptsächlich durch das schnelle Größenwachstum des Fetus und die Ausreifung der Organsysteme gekennzeichnet.

An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass in dieser Zeit kaum noch Fehlbildungen entstehen, obwohl zytotoxische Faktoren noch zum Zelluntergang und zu späteren funktionellen Störungen führen können. Verhaltensstörungen sowie verminderte Intelligenz können somit durch eine Schädigung des Gehirns während der Fetalperiode entstanden sein.

Zwischen der neunten und zwölften Entwicklungswoche nimmt der Embryo fetale Gestalt an.

Das Gesicht entwickelt sich, wobei der Mund und die Nase deutlich hervor treten.

Das Rückenmark und das Gehirn sind in ihrer Grobstruktur ausgeprägt. Zudem ist der Thymus als lymphatisches Organ erkennbar.[1]

Die definitive Lungenfunktion ist in der zehnten Entwicklungswoche erreicht.

In der zwölften Woche wird beim äußeren Genital ein deutlicher Unterschied erkennbar. Zu erwähnen ist weiterhin, dass nun die Blutbildung im Knochenmark einsetzt.[1]

1.1.2 Zweites und Drittes Trimenon

Wie oben bereits erwähnt, ist dieser Zeitraum der Schwangerschaft durch das schnelle Größenwachstum und durch die Ausreifung der Organsysteme geprägt.

Da weitere Details den Rahmen dieser Diplomarbeit zu weit ausdehnen würden, sei lediglich noch erwähnt, dass die Mutter nun die kindlichen Bewegungen wahrnehmen kann. Zudem nimmt das Kind an Größe und Gewicht zu. [1]

In der folgenden Tabelle soll ein Überblick über die Entwicklungsschritte verschafft werden.

Tage p.c.	Somiten	Länge (mm)	Stadienbeschreibung
14-15	0	0,2	Entwicklung des Primitivstreifens
16-18	0	0,4	Chordafortsatz, Blutinseln im Dottersack
19-20	0		Intraembryonales Mesoderm voll gebildet; Primitivstreifen vollständig; Ausbildung der Nabelgefäße und der kranialen Neuralfalten
20-21	01.04.10	2,0-3,0	Aufrichtung der kranialen Neuralfalten und Einsenkungen der Neuralrinne; Beginn der Abfaltung
22-23	05.12.10	3,0-3,5	Neuralrohrschluss im Halsbereich; Neuroporus ant. und post. Weit offen; 1. und 2. Schlundbogen; Ausbildung der Herzschleife
24-25	13-20	3,0-4,5	Kraniokaudale Krümmung; der Neuroporus ant. schließt sich; Augenbläschen vorhanden; Entwicklung der Ohrplakode
26-27	21-29	3,5-5,0	Der Neuroporus post. schließt sich; die Armknospe erscheint; 3 Schlundbögen
28-30	30-25	4,0-6,0	Der 4. Schlundbogen entsteht; Auftreten der Beinknospen; Ohrbläschen und Riechplakode vorhanden
31-35		7,0-10,0	Armknospen im Paddelstadium; Riechgrübchen eingesenkt; Embryo c-förmig gekrümmt

36-42		9,0-14,0	Finger- und Zehenstrahlen abgegrenzt; Gehirnbläschen deutlich ausgeprägt; die Ohrmuschel entsteht aus den Ohrmuschelhöckern; Beginn des physiologischen Nabelbruchs
43-49		13,0-22,0	Pigmentierung des Auges sichtbar; Trennung der Finger- und Zehenstrahlen; Brustwarzen und Augenlider ausgebildet; die Oberkieferwülste verschmelzen mit den medialen Nasenwülsten bei der Bildung der Oberlippe; physiologischer Nabelbruch auf dem Höhepunkt
50-56		21,0-31,0	Die Extremitäten sind im Ellenbogen und im Knie abgewinkelt; Finger und Zehen getrennt; bereits menschliche Gesichtszüge; der Schwanz bildet sich zurück; physiologischer Nabelbruch ausgeprägt, er kehrt erst am Ende des 3. Monats in die Leibeshöhle zurück.

Tabelle 1 Die wichtigsten Entwicklungsschritte in der Embryonalperiode [1]

1.2 Plazentaschranke

Die Plazenta dient dem An- und Abtransport von Stoffen mittels des Blutes des mütterlichen und fetalen Kreislaufs sowie dem Austausch dieser Stoffe zwischen Mutter und Fetus. [2]

Die Plazenta ist die Schranke zwischen mütterlichem und fetalem Blut, die aus dem Synzytium des Trophoblasten und der fetalen Kapillarwand besteht, wobei das Synzytium die wesentliche Barriere für den Stoffaustausch darstellt. Die Stoffe müssen die multivillöse Membran der mütterlichen Seite und die basale Zellmembran der fetalen Seite passieren. Der Stoffaustausch erfolgt durch Mechanismen wie beispielsweise einfache Diffusion, carrier-erleichteter passiver Transport, carrier-vermittelter aktiver Transport und Endozytose. Durch die einfache Diffusion werden die Atemgase zwischen mütterlichem und fetalem Blut über den Trophoblasten ausgetauscht.

Der carrier-erleichterte passive Transport ist nicht ausschließlich ein Glucoselieferant, sondern auch für den Abtransport von Lactat aus dem Fetus in Richtung Mutter zuständig. [2]

Zudem bildet die Plazenta eine große Anzahl an Hormonen, die die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft gewährleisten.

Die wichtigsten Hormone sind das Human Chorionic Gonadotropin, abgekürzt HCG, Östrogene, Progesteron und das Human Placental Lactogen, auch HPL genannt oder auch Humanchorionic Somatomammotropin, HCS.

HPL hat allgemeine Wirkungen auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel der Mutter. Zudem erhöht er deren Glucosespiegel, sodass mehr Glucose für die Versorgung des Fetus bereitsteht.[2]

1.3 Laktation

Während der Schwangerschaft hat sich unter dem Einfluss von Östrogenen, Progesteron, Wachstumshormon, Prolactin, Glucocorticoiden und Insulin das alveoläre Gewebe und das Gangsystem der mütterlichen Brustdrüse entwickelt.

Progesteron und Östrogene hemmen die Milchsekretion vor der Geburt.

Nach der Geburt wird in geringen Mengen ein fettarmes Sekret, das sogenannte Kolostrum gebildet. Durch das Prolactin wird die Produktion der Milch gefördert, die nach 2-5 Tagen in ausreichenden Mengen gebildet wird.[2]

Ein neurohormonaler Reflex, der durch die mechanische Reizung der Brustwarzen beim Stillen ausgelöst wird, ist dafür verantwortlich, dass die Prolaktinkonzentration erhöht ist und der somit die Milchproduktion stimuliert. Über den gleichen Reflexbogen wird auch Oxytocin freigesetzt, das den Austritt der Milch durch Kontraktionen der Milchgänge fördert.[2]

1.4 Psychopharmaka

Bevor die verschiedenen Substanzklassen genauer besprochen werden, muss auf den Aspekt aufmerksam gemacht werden, dass es schwierig ist die Teratogenität der verschiedenen diskutierten Substanzen abzuschätzen. Zudem lassen sich von allen empirisch beobachteten teratogenen Effekten nur ca. 5 % auf Medikamenteneinflüsse zurückführen.

1.4.1 Antidepressiva

Die Gruppe der Antidepressiva wird in 6 verschiedene Klassen unterteilt. Zum einen in die der klassischen Antidepressiva oder auch Antidepressiva der ersten Generation. Zum anderen in die Gruppe der Antidepressiva der zweiten Generation.

Des Weiteren gibt es noch die selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, die selektiven reversiblen Hemmstoffe der Monoaminoxidase-A und zum Schluss die Antidepressiva mit dualem Wirkmechanismus.

Im Allgemeinen ist zu sagen, dass alle Wirkstoffe die Konzentration von Noradrenalin und/oder Serotonin im synaptischen Spalt erhöhen. Dadurch werden die Noradrenalin und/oder Serotoninrezeptoren stimuliert und ihre Expression modifiziert.

Zielstrukturen der Antidepressiva sind neben den Wiederaufnahme-Transportern für Noradrenalin bzw. Serotonin auch der α 2-Rezeptor und MAO-A.[3]

1.4.1.1 Antidepressiva der ersten Generation

Zu dieser Gruppe zählen die nichtselektiven irreversiblen Hemmstoffe der Monoaminoxidase, MAO-Inhibitoren und die trizyklischen Antidepressiva, wobei diese Gruppe die wichtigere der beiden ist.

Die drei wichtigen Substanzen der trizyklischen Antidepressiva sind Imipramin, Amitriptylin und Clomipramin.

Die TCA sind nicht selektive Hemmstoffe der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin und haben wenig Einfluss auf Dopamin, wobei die Wirkung am Noradrenalin-Reuptake überwiegt.[3][4]

Diese Arzneimittel sind darüber hinaus Antagonisten an Muskarinrezeptoren, α_1 -Rezeptoren, H₁ und H₂-Rezeptoren, woraus sich eine Reihe von Nebenwirkungen ableiten lässt.[4]

Die Wirkung auf den H₁-Rezeptor sind Sedierung und Schlafförderung und die Hemmung des 5-HT_{2A}-Rezeptors ist für die Anxiolyse.[3]

Bezüglich der Pharmakokinetik sind die TCA sehr lipophil und passieren gut die Blut-Hirn-Schranke. Sie unterliegen einem hohen First-pass-Effekt mit mäßiger Bioverfügbarkeit. Von klinischer Bedeutung ist die CYP2D6-vermittelte Metabolisierung mit Bildung von aktiven sekundären Aminen wie Desipramin, eine Methylgruppe, und oder aktiven tertiären Aminen wie Imipramin, zwei Methylgruppen. Induktoren oder Hemmstoffe von CYP2D6 verändern die Wirkung von TCA.[3]

Die Nebenwirkungen von TCA sind zum Beispiel durch die Hemmung von Natriumkanälen verursachten Herzrhythmusstörungen, aber auch Transaminasenanstieg, zentrale Erregungszustände bis hin zu Krampfanfällen bedingt durch den erhöhten Tonus von Noradrenalin, besonders bei Desipramin.

Bei älteren Patienten kann es zu kardialen Arrhythmien durch mACh-Hemmung und α_1 -Blockade kommen. Ferner entfalten sie eine sympathomimetische Wirkung mit Tachykardie, eventuell Blutdrucksteigerung oder Tremor.[3]

Kontraindikationen bzw. Anwendungsbeschränkungen ergeben sich aus den zahlreichen Nebenwirkungen, z.B. Epilepsie, Leberfunktionsstörungen, kardiale Arrhythmien, Prostatahyperplasie und Glaukom.[3]

1.4.1.2 Antidepressiva der zweiten Generation

Dabei handelt es sich um α_2 -Antagonisten, die sich von den TCA ableiten.

Sie hemmen die Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahme wesentlich schwächer als TCA, dafür blockieren sie aber wirksam den α_2 -Rezeptor. Sie haben zudem auch eine geringere oder fehlende Hemmung der mACh- und α_1 -Rezeptoren.

Diese wirken besonders zum Therapiebeginn dämpfend und werden daher auch bei agitierten Depressionen eingesetzt.[3]

Wirkstoffe sind Mianserin und seine Vorläufersubstanz Maprotilin.

Bei Mianserineinnahme besteht das Risiko von Agranulozytose und aplastischer Anämie, daher wird ein regelmäßiges Blutbild angeordnet.

Maprotilin soll bei depressiven Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen nicht eingesetzt werden, da dieses chinidinähnliche Effekte besitzt und es zur Qtc-Zeit-Verlängerung führen kann.[5]

1.4.1.3 Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI)

Der Wirkmechanismus der SSRI besteht darin, dass sie lediglich den Serotonintransporter (SERT) hemmen, bis auf das Paroxetin, jedoch keine anderen Transmittersysteme beeinflussen.

Die SSRI gelten als schwächer thymoleptisch im Gegensatz zu TCA, sodass die thymetische Komponente relativ überwiegt. Die antidepressive Wirksamkeit der einzelnen SSRI ist etwa äquivalent. [3]

Die Nebenwirkungen äußern sich in Form von Schlaflosigkeit und Blutungen, daher ist bei rezidivierenden Nasen- und anderen Blutungen, Magen-Darm-Ulzera, Gerinnungshemmung beispielsweise durch ASS, NSA oder Vitamin-K-Antagonisten erhöhte Aufmerksamkeit geboten. Des Weiteren kann es zu Übelkeit, Verdünnungshyponatriämie, Potenzstörungen und Verlust der Libido, Müdigkeit, Kopfschmerz und Tremor führen.

Die schwerste Nebenwirkung ist das Serotoninsyndrom, verursacht durch Überfluten des Körpers mit Serotonin. Diese Patienten leiden unter Abdominalschmerzen, hohem Fieber, Tachykardie, Blutdruckerhöhungen, Hyperreflexie und Myoklonus, sowie starker Reizbarkeit und Ruhelosigkeit.[3]

Ein letaler Ausgang ist möglich. Ursachen hierfür können eine zu schnelle Auf- oder Überdosierung begründen. Die Kombination von SSRI mit Tranylcypromin oder Moclobemid, den sogenannten MAO-Hemmern sowie MAO-B-Hemmstoffen, Lithium, Tryptophan oder Triptanen können allerdings auch ein Serotonin-Syndrom verursachen.

Auch eine Verstärkung der adrenergen Transmission durch NSRI, NRI oder COMT-Hemmstoffe sind als Ursache möglich.[3]

Wichtig sind hier die Wechselwirkungen, die auf der Ebene der Cytochrom P450-Isoenzyme berücksichtigt werden müssen, die wie oben dargelegt das Serotonin-Syndrom auslösen können.[4]

1.4.1.4 Selektive reversible Hemmstoffe der Monoaminoxidase-A/RIMA

Diese Stoffklasse hemmt die oxidative Desaminierung von Noradrenalin, Dopamin sowie Serotonin. Diese sind stark antriebssteigernd und werden bei sonst therapieresistenten Depressionen eingesetzt. Besonders zu beachten bei der Therapie mit diesen Medikamenten ist, dass mit zahlreichen Arzneimitteln gefährliche Wechselwirkungen auftreten können. [4]

Folgende Nebenwirkungen wie z.B. Unruhe, Tremor, Schlaflosigkeit und orthostatische Dysregulationen können auftreten.

Verwirrheitszustände, Phäochromozytom und Hyperthyreose stellen eine Kontraindikation dar.[3]

1.4.1.5 Antidepressiva mit dualem Wirkstoff

Zu dieser Untergruppe der Antidepressiva gehört das Noradrenalin- und Serotonin-spezifisches Antidepressivum (NaSSA) Mirtazapin, sowie das duale serotonerge Antidepressivum (DAS) Trazodon, Nefazodon und die Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI) Venlafaxin, Milnacipran und Duloxetin.[5]

Trazodon hemmt die 5-HT_{2A/2C}-Rezeptoren, präsynaptische α_2 -Rezeptoren und α_1 -Rezeptoren. Neben der antidepressiven Wirkung, die auf die Rücknahmehemmung von Serotonin zurückzuführen ist, verbessert es bei abendlicher Einnahme die Schlafqualität bei Patienten mit somatoformen Schmerzen.[4]

Das Noradrenalin- und Serotonin-spezifisches Antidepressivum (NaSSA) Mirtazapin hemmt die präsynaptischen α_2 -Adrenorezeptoren und setzen durch Hemmung der präsynaptischen Feedbackhemmung Noradrenalin frei.[4]

Es besitzt eine sedierende Wirkung, jedoch fehlen die atropinergen Nebenwirkungen und es tritt lediglich geringe Übelkeit auf. Mirtazapin hat relativ geringe Nebenwirkungen.[3]

Die SNRI gehören ebenfalls zu den Antidepressiva mit dualem Wirkstoff.

In diese Gruppe gehört Venlafaxin, da dieses insbesondere den Serotonin-, aber auch den Noradrenalintransport blockiert.[4]

Da sie nicht mit übrigen Rezeptoren interagieren, sind sie frei von atropinergen oder sedierenden Nebenwirkungen.[3]

Venlafaxin wirkt niedrig dosiert vor allem als SRI, in höherer Dosis als NRI.

Diese Gruppe gilt als nebenwirkungsärmere Antidepressiva als TZA, jedoch veranlassen Harnverhalt, Schwitzen oder sexuelle Funktionsstörungen immer wieder ein Absetzen.

Kontraindikationen sind schwere Lebererkrankungen, Epilepsie, Glaukom sowie schwere Hypertonie.[3]

1.4.1.6 Selektive Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (NARI)

Reboxetin ist der Vertreter der NARI.

Charakteristisch für diese Substanzklasse ist die alleinige Hemmung des Noradrenalin-Reuptake und die fehlende Interaktion mit anderen Transmittern.

Typische Nebenwirkungen von Reboxetin ist starkes Schwitzen, Blutdrucksteigerung sowie Harnverhalt, der vor allem junge Männer häufig zum Absetzen zwingt.[3]

1.5 Antipsychotika (Neuroleptika)

Die Neuroleptika werden unterteilt in typische und atypische Neuroleptika, wobei in der Regel im mesolimbischen System eine D2 Blockade stattfindet, in Ausnahmefällen aber auch D4-Rezeptoren geblockt werden können.[3][4][5]

Darüber hinaus wirken sie antagonistisch auf Muskarinrezeptoren, α_1 -Rezeptoren, Histamin- und Serotoninrezeptoren. Sie sind auch sedierend und antiemetisch.[4]

Antipsychotika haben ein weitgehend identisches Hauptwirkungsspektrum, wie z.B. Dämpfung von Trugwahrnehmungen, insbesondere akustische Halluzinationen, formalen Denkstörungen sowie Wahnerlebnisse (antipsychotische Wirkung).

Des Weiteren kommt es zu einer psychomotorischen Dämpfung, emotionalem Ausgleich und zu einer befriedigenden Wirkung auf affektive Gespanntheit, die als antiaggressive Wirkung bezeichnet werden.[5]

Im Allgemeinen gilt der Grundsatz, dass niedrig potente Neuroleptika stärker sedierend wirken, minder antipsychotische Wirkungen aufweisen und schwächere extrapyrimidal-motorische Störungen verursachen.

Die hoch potenten Neuroleptika wirken stark antipsychotisch, gering sedierend und lösen jedoch dafür häufiger EPS aus.[3]

Zu den Nebenwirkungen zählt im unterschiedlichen Ausmaß vegetative Symptomatik und bewirkt extrapyrimidal-motorische Störungen, die durch die D2-Rezeptorhemmung zustandekommen.[3][4]

Zahlreiche Neuroleptika hemmen die mACh, H₁- und α_1 -Rezeptoren, die entsprechende Auswirkungen haben.

1.5.1 Typische Neuroleptika

Die Typika werden eingeteilt in:

- 1 Hochpotente Antipsychotika: starke antipsychotische Wirksamkeit, ausgeprägte extrapyrimidale Begleitwirkungen sowie geringe Sedierung; hierzu gehören z.B. Benperidol, Haloperidol, Flupentixol, etc.)
- 2 Mittelpotente Antipsychotika: Diese besitzen eine mittelstarke antipsychotische Wirksamkeit, mäßige extrapyrimidale Begleiterscheinungen und sie sind mäßig sedierend. Folgende gehören z. B. dazu: Perazin, Zuclopenthixol.
- 3 Niedrigpotente Antipsychotika: Diese sind schwach antipsychotisch, besitzen geringe extrapyrimidale Nebenwirkungen und wirken ausgeprägt sedierend. (Hierzu gehören z.B. Levomepromazin, Dixyrazin, Sulpirid usw.) [5]

Die typischen Neuroleptika besitzen eine hohe Affinität zum D2-Rezeptor.

Die schwach wirksamen Typika blockieren im unterschiedlichen Ausmaß D₁-Rezeptoren, 5-HT₂-Rezeptoren, Musakrin M₁-Rezeptoren und Histamin H₁-Rezeptoren. Diese Substanzen wirken zentral dämpfend und antipsychotisch, ferner antiemetisch, lokalanästhetisch, antihistaminisch und stören die Wärmeregulation.

Die schwach Wirksamen wie z.B. Levomepromazin und Chlorprothixen besitzen ebenfalls noch einen antidepressiven Effekt.

Die stark wirksamen Neuroleptika, wie Haloperidol sind starke D2-Antagonisten. Muskarinische, adrenerge, histaminerge und serotonerge Rezeptoren werden kaum blockiert. Haloperidol hat eine starke antipsychotische Wirkung.[4]

Die Nebenwirkungen bei den schwach wirksamen Neuroleptika sind hauptsächlich vegetative Symptome und sedierende Wirkung.

Die vegetative Symptomatik wird durch die Blockade der Muskarinrezeptoren verursacht und äußert sich durch Benommenheit, orthostatische Dysregulation, Herzklopfen, Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen, Schwitzen, Verstopfung und Harnsperre. Hinzu kommen hormonelle Störungen und psychische Nebenwirkungen wie Antriebslosigkeit und depressive Zustände.[4]

Bei den stark wirksamen Neuroleptika sind in besonderem Maße die extrapyrimidal-motorischen Störungen im Vordergrund. Dabei kann es zu Tremor, Rigidität, Speichelsekretion und Akathisie kommen. Wie bei anderen Neuroleptika kann ein malignes, neuroleptisches Syndrom auftreten, begleitet von Fieber, Muskelsteifheit und Bewusstseinsstörungen.[4]

1.5.2 Atypische Neuroleptika

Zu dieser Stoffklasse gehören z.B. Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Sulpirid, Aripiprazol.

Die Atypika besitzen eine hohe Affinität zum 5-HT_{2a}-Rezeptor und eine hierzu nicht stärkere bzw. geringere Affinität an den D2-Rezeptor. Daher besteht hier ein geringeres Risiko für EPS und seltenere Spätdyskinesien. [3]

Diese wirken antipsychotisch gegenüber positiven und negativen Symptomen und werden primär für die Behandlung von Negativsymptomatik eingesetzt.[4]

Die Nebenwirkungen sind bei jedem Vertreter unterschiedlich, beispielsweise kann Clozapin den Blutzuckerspiegel bis hin zum Coma diabeticum erhöhen. Auch die induzierten Hyperglykämien sind schwer zu normalisieren. [3]

Die metabolischen Störungen können zusammen mit der H₁- und 5-HT_{2A}-Blockade die Ursache einer deutlichen Gewichtszunahme darstellen.

Hierbei kann Clozapin zu einer Agranulozytose führen und dosisabhängig die Krampfschwelle senken.

Bei Olanzapin stellt sich die starke Gewichtszunahme als problematisch dar.

Risperidon löst dosisabhängig EPS aus, da es ab einer Dosis von 6mg ähnlich starke und häufige EPS wie typische Neuroleptika auslösen kann. Der Vorteil von Risperidon ist das Fehlen atropinerger Nebenwirkungen und seine schnelle Aufsättigung.[3]

Atypika sollten nicht gemeinsam mit langwirkenden Depot-Neuroleptika verabreicht werden. Sie verstärken die zentralen Effekte anderer ZNS-dämpfender Substanzen. Dadurch können anticholinerge sowie blutdrucksenkende Wirkung verstärken. Bei den einzelnen Präparaten ist auf die Interaktionen auf der Ebene Cytochrom P450 Enzyme zu achten.[4]

1.6 Stimmungsstabilisierer (Phasenprophylaktika)

Stimmungsstabilisierer sind Medikamente, die aufgrund der rezidivprophylaktischen sowie stimmungsstabilisierenden Wirkung zu prophylaktischen Langzeittherapie bipolarer affektiver Störungen verabreicht werden.[5]

Zu den Phasenprophylaktika gehören neben Lithiumsalzen ebenso die Antikonvulsiva Carbamazepin, Lamotrigin, Valproat oder Gabapentin dazu.

Die Lithiumsalze besitzen vier wesentliche therapeutische Wirkungen: Zum einen kommt es zur Normalisierung von akut manischen Symptomen.[3]

Der Serumspiegel sollte bei therapeutischer Gabe 1,0-1,2 mmol/l betragen. Des Weiteren vermindert es bei prophylaktischer Gabe mit einem Serumspiegel von 0,6-0,8mmol/l das erneute Auftreten manischer und/oder depressiver Schübe.

Zudem reduziert es am effektivsten die Inzidenz von Suizidversuchen. Die vierte Wirkung äußert sich, indem das Lithium die Wirkung von Antidepressiva und Neuroleptika erhöht und daher zusätzlich zur Wirkungsverstärkung (Augmentation) verwendet wird.[3]

Lithium besitzt zahlreiche Nebenwirkungen wie z.B. einschlägiger Tremor, euthyreote Struma, nephrogener Diabetes insipidus sowie Gewichtszunahme.

Erkrankungen mit Störungen des Natrium- und Kaliumhaushaltes sowie Krankheiten, deren Therapie Elektrolytveränderungen verursachen kann, wie Herz- und Niereninsuffizienz sind Kontraindikationen für die Verwendung von Lithium. Zudem sind Lithiumsalze bei Anfallsleiden und Morbus Parkinson nicht indiziert.[3]

1.7 Anxiolytika (Tranquilizer), Hypnotika und Sedativa

Anxiolytika sind Medikamente mit angstlösenden, beruhigenden und emotional entspannenden Effekten. Sie gehören überwiegend der Stoffgruppe der Benzodiazepine an.

Benzodiazepine wirken in unterschiedlicher Ausprägung angstlösend, dämpfend und schlafanstoßend sowie muskelentspannend und antikonvulsiv.

Die Anxiolytika unterteilen sich in fünf Gruppen:

1. Benzodiazepin-Tranquilizer: z.B. Lorazepam
2. Benzodiazepin-Hypnotika: z.B. Flunitrazepam
3. Benzodiazepin-Narkotika: z.B. Midazolam
4. Benzodiazepin-Muskelrelaxanzien: z.B. Tetrazepam
5. Benzodiazepin-Antikonvulsiva: z.B. Clonazepam [5]

Anxiolytika im engeren Sinn sind:

- Benzodiazepin-Tranquilizer
- Meprobamat
- Hydroxyzin
- Buspiron[5]

Anxiolytika im weiteren Sinn sind:

- 1 **Niedrigdosierte Antipsychotika**: Melperon, Dixyrazin, Perphenazin, Fluspirilen und Chlorprothixen sind in niedriger Dosierung zur Behandlung von Angstzuständen zugelassen.
- 2 **Betarezeptorblocker**: Bei lipophilen Betablockern, die die Blut-Hirn-Schranke leichter passieren, ist die Tranquilizerwirkung besonders stark ausgeprägt, z.B. bei Propranolol
- 3 **Opipramol**: Es wird angewendet bei generalisierter Angststörung und somatoformen Störungen und wirkt auch antidepressiv.[5]

Benzodiazepine binden sich an spezifische Strukturen des GABA-A Rezeptors und intensivieren die Wirkung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA.

Die Benzodiazepin-Tranquilizer-Wirkung umfasst neben Angstlösung ebenso Beruhigung, inneren Ausgleich, antiaggressive Wirkung, Schlafanstoß sowie Muskelentspannung.[5]

Zu den Nebenwirkungen bei kurzfristiger Verordnung zählen Benommenheit, Schwindel, Müdigkeit mit Beeinträchtigung der Fahrtauglichkeit, verminderter Blasentonus, Obstipation, Blutdruckabfall sowie Atemdepression. Bei Einnahme können des Weiteren Sprachstörungen, sexuelle sowie amnestische Störungen, Einschränkung der Aufmerksamkeit und Konzentrationsschwäche sowie Muskelschwäche und Ataxie auftreten.[5]

Die Hypnotika, deren Gabe zeitlich zu limitieren ist, wirken schlaffördernd.

Sie binden sich an spezifische Strukturen des GABA-A Rezeptors und verstärken auf diese Weise die Wirkung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA.

Ihre Nebenwirkungen sind Überdosierung, Abhängigkeit, Hang-over und paradoxe Wirkungen, die primär bei älteren Patienten auftreten.[5]

Bezüglich der Sedativa ist anzuführen, dass sie beruhigend wirken können, Spannungen und Ängste lösen sowie den Schlaf fördern. Sie dämpfen verschiedene Regionen im Gehirn, wie das limbische System, die Formatio reticularis, den frontalen und okzipitalen Kortex, das Kleinhirn oder den Hirnstamm. Dies erklärt die breit gefächerten Nebenwirkungen wie kognitive, motorische und vegetative Störungen.[3]

2. Material und Methoden

Bei der vorliegenden Diplomarbeit handelt es sich um eine Literaturrecherche, wobei hier das teratogene Potential der verschiedenen Psychopharmaka anhand ausgewählter Publikationen erhoben werden soll und anschließend in einer Diskussion zusammengefasst wird.

Für diese Recherche sind zur Erstellung der Einleitung diverse Fachliteratur verwendet sowie für den Hauptteil renommierte Studien aber auch Fachbücher herangezogen worden und miteinander in der Diskussion verglichen wurden.

Mittels verschiedener Datenbanken wie „pubmed“ oder „cochrane library“ wurden mit Suchbegriffen wie „Lithium AND Pregnancy“ oder „Antidepressive drugs AND Pregnancy“ diverse Studien ausfindig gemacht.

Diese Publikationen wurden auf ihre Verwendbarkeit geprüft, nach ihrer Substanzklasse eingeordnet und auch tabellarisch veranschaulicht.

3. Ergebnisse und Resultate

3.1 Studien und Literatur über Antidepressiva

Rohde Anke und Schaefer Christof [6] haben in ihrem Buch „Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit“ sämtliche Substanzklassen diskutiert.

Vorliegend soll ein Auszug aus dem Kapitel der Antidepressiva als Überblick dienen.

Allgemein wird erwähnt, dass Frühgeburtlichkeit und intrauterine Wachstumsverzögerung im Zusammenhang mit antidepressiver Behandlung beobachtet werden. Aufgrund des Umstandes, dass diese Effekte unspezifisch bei verschiedenen Mitteln und zum Teil auch bei übrigen Psychopharmaka beobachtet wurden, ist unklar, ob dies ebenfalls Folge der mütterlichen Erkrankung ist.

Folgende Punkte werden in dieser Literatur bei den Tri- und tetrazyklische Antidepressiva geschildert:

Diese Gruppe der Psychopharmaka kann zwecks Behandlung depressiver Störungen in der Schwangerschaft und Stillzeit eingesetzt werden. Der Erfahrungsumfang ist jedoch unterschiedlich groß und auch davon abhängig, über welchen Zeitraum eine Substanz eingenommen und wie systematisch die Informationen hierüber gesammelt wurden.[6]

In den 1970er- und 1980er-Jahren wurden TCA ebenfalls als Ursache für Fehlbildungen beim Menschen zugeordnet, darunter Extremitätenanomalien, Herzfehler, Polydaktylie und Hypospadie. Jedoch konnte bei keinem der seit längerem gebräuchlichen Präparate der Verdacht auf teratogene Effekte bestätigt werden. [15][75][121]

Auch neuere größere Studien mit mehreren hundert TCA exponierten Schwangeren konnten keinen Hinweis für Teratogenität bestätigen.[8][122]

Betreffend die Therapie mit SSRI während der Schwangerschaft wurde erwähnt, dass weit über 10000 in verschiedenen Studien oder Fallserien ausgewertete Schwangerschaftsverläufe zu SSRI, primär zu Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram und Sertralin überwiegend keine eindeutigen Hinweise auf eine erhöhte Fehlbildungsrate ergaben.[66][76][75][61][33][34]

Andererseits kann eine Assoziation spezieller Fehlbildungen mit der Einnahme von SSRI im ersten Trimenon nicht ausgeschlossen werden.[66][61]

In diversen Abhandlungen wurde ein geringfügig erhöhtes Risiko für Herzfehlbildungen (Septumdefekt) bei Paroxetin [16][67] und Fluoxetin [9][6] diskutiert.

Bei etwa jedem dritten Neugeborenen, dessen Mutter bis zur Geburt mit SSRI therapiert wurde, muss mit zentralnervösen, gastrointestinalen und respiratorischen Anpassungsstörungen gerechnet werden, die auch als serotonerge Überstimulation interpretiert wurden.[68][69]

Zudem wurde diskutiert, ob neben diesen meist milde verlaufenden Symptomen ebenfalls der persistierende pulmonale Hochdruck beim Neugeborenen eine äußerst seltene SSRI-Folge sein kann.[70][71][72][34]

In einer kleinen Studie an 52 Neugeborenen wurde ein gegenüber nicht SSRI-exponierten Kindern verlängertes QT-Intervall beobachtet.[73]

Speziell hinsichtlich Citalopram wurde erwähnt, dass es den höchsten transplazentaren Übergang unter den SSRI besitzt.[22]

Die Studie ergab jedoch keine Hinweise auf teratogene Effekte beim Menschen bei mehreren hundert ausgewerteten Schwangerschaften.[74][75]

Bei einer Behandlung bis zur Geburt kann es zu zentralnervösen, gastrointestinalen und respiratorischen Anpassungsstörungen beim Neugeborenen kommen.[6]

Bezüglich Fluoxetin wurden folgende Befunde erhoben. Es konnten keine eindeutigen Hinweise auf eine erhöhte Fehlbildungsrate erbracht werden, allerdings wird in einigen Arbeiten darauf hingewiesen, dass Fluoxetin für ein gering erhöhtes Risiko für Herzfehlbildungen verantwortlich sei.

Bei einer Einnahme bis zur Geburt kann es wie bei Citalopram zu zentralnervösen, gastrointestinalen und respiratorischen Anpassungsstörungen kommen.[6]

Bei einer Nachuntersuchung von 55 pränatal mit Fluoxetin exponierten Kindern ergaben sich im Vorschulalter bezüglich der Intelligenzentwicklung, Verhalten und Sprachentwicklung keine Abweichungen zwischen zwei Kontrollgruppen mit Amitriptylin und ohne Medikation.[77]

Zu Paroxetin wird angeführt, dass hierzu ebenfalls keine eindeutigen Nachweise für eine erhöhte Fehlbildungsrate vorhanden sind. In einigen Arbeiten wurde auch hier ein gering erhöhtes Risiko für Herzfehlbildungen (Septumdefekte) diskutiert. [16][67]

Tierexperimentell wurde bei Paroxetin bisher keine Teratogenität nachgewiesen.

Auch hier können die bereits bei Citalopram und Fluoxetin möglichen Auswirkungen auftreten.[6]

Es gab Hinweise darauf, dass diese postnatalen Anpassungsstörungen, die sich in seltenen Fällen auch als Krampfanfälle äußern, bei Paroxetin stärker ausgeprägt sind als bei den übrigen SSRI.[95][68][69][78]

Friese et al. [1] haben in ihrem Buch „Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit“, einen Leitfaden für Ärzte und Apotheker über die Antidepressiva Folgendes geschrieben.

Alle Wirkstoffe dieser Gruppe, soweit untersucht, sind im Tierversuch nicht embryotoxisch. Erst bei sehr hoher, meist maternotoxischer Dosis sind einige wenige Substanzen embryolethal (Amitriptylin, Desipramin, Lofepramin, Maprotilin), diese sollten im ersten Trimenon vermieden werden. Aus größeren Studien und Fallsammlungen geht jedoch hervor, dass sich die humantherapeutischen Dosisbereiche als unbedenklich einzustufen sind.

Von den TCA wurde Amitriptylin laut Friese et al. am besten untersucht.

Aus den Studien geht hervor, dass es keinen Hinweis auf Embryotoxizität gibt. Dies gilt auch für das Nortriptylin.

Für Imipramin liegen mehrere Kleinserien und große Fallsammlungen unterschiedlicher Qualität vor, von denen keine wirkstoffbedingte Embryotoxizität abgelesen werden konnte. Für die übrigen TCA und tetrazyklischen AD sind zwar weniger Daten vorhanden, jedoch ergeben sich aus den Fallbeschreibungen keine Hinweise auf Embryotoxizität.[1]

Die Autoren des Buches erwähnen eine Studie über SSRI, wobei es sich hierbei um eine retrospektive Studie handelt. Es wurden 969 Frauen ermittelt, die AD einnahmen, von denen sich 531 Schwangere, die ausschließlich SSRI, meistens Citalopram (375) verwendeten, befanden. Im Rahmen dieser Studie konnte kein Anstieg angeborener Missbildungen vermerkt werden.

Friese et al. beschreibt im Kapitel der Psychopharmaka, dass bei der Fragestellung, ob der SSRI-Gebrauch während der Schwangerschaft mit erhöhtem Risiko für angeborene Missbildungen korreliert, insgesamt eine uneinheitliche Auswertung ergab.

In Bezug auf die kognitive und sprachliche Entwicklung von Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft TCA bzw. Fluoxetin eingenommen hatten, ergaben sich in einer prospektiven Untersuchung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe keine Auffälligkeiten.[1]

Ebenso wird an dieser Stelle speziell in Bezug auf das Fluoxetin erwähnt, dass insgesamt die tierexperimentellen Daten und Erfahrungen beim Menschen darauf hinweisen, dass es keinen Zusammenhang für den Gebrauch von Fluoxetin in der Schwangerschaft und größeren angeborenen Missbildungen gibt.[1]

Darüber hinaus wurde festgehalten, dass es laut prospektiver Untersuchung zur sprachlichen und kognitiven Entwicklung sowie zum Verhalten von exponierten Kindern keine Auffälligkeiten im Vergleich zur Kontrollgruppe gibt.

Friese et al. erwähnt, dass im Motherrisk Program von 55 Neugeborenen berichtet wurde, die in der Spätschwangerschaft Paroxetin exponiert waren. Dabei ergaben sich bei 12 Neugeborenen Komplikationen (9 Fälle eines Atemnotsyndroms, 2 mit Hypoglykämie, 1 Ikterus), die eine Intensivbehandlung bzw. einen verlängerten Krankenhausaufenthalt erforderten.[1]

Des Weiteren wird geschildert, dass eine Metaanalyse für die Paroxetin-Exposition im ersten Trimenon einen signifikanten Anstieg des Risikos für kardiale Missbildungen erbracht hat, doch die Möglichkeit eines Detektions-Bias war an dieser Stelle nicht auszuschließen.[1]

Davis et al.[8] beschreiben in ihrer Studie die möglichen Risiken von kongenitalen Malformationen und perinatalen Effekte auf Neugeborene, deren Mütter im Verlauf der Schwangerschaft AD erhielten.

Dabei handelt es sich um eine retrospektive Studie basierend auf Daten sogenannter „automated health system databases“, im Rahmen derer Frauen ermittelt wurden, die älter als 15 Jahre waren und die in Erwartung einer bevorstehenden Geburt in einem Krankenhaus zwischen dem 1. Jänner 1996 und dem 31. Dezember 2000 hospitalisiert und zudem mit einem verschreibungspflichtigen Medikament ein Jahr vor der Entbindung therapiert wurden. Die Studie wurde limitiert, indem ausschließlich bei Säuglingen mit einem follow up von 365 Tagen kongenitale Anomalien evaluiert wurden. Das peripartale Outcome wurde bis 30 Tage postpartum evaluiert.

Die AD wurden in TCA und SSRI kategorisiert, zudem wurde die Zeit der Einnahme unterteilt in: erstes Trimenon für kongenitale Anomalien und drittes Trimenon für perinatale Komplikationen. Zum Vergleich wurden Säuglinge von Müttern, die keine verschreibungspflichtigen AD einnahmen herangezogen.

Es wurden für das Follow-up von 365 Tagen kongenitale Anomalien von 1047 Säuglinge, die SSRI-exponiert waren, 221 TCA-exponierten Säuglingen, 173 Säuglingen, die anderen AD ausgesetzt waren und 49663 Neugeborenen, die keinem AD exponiert waren, herausgefiltert.

Für das Follow-up von 30 Tagen für die Evaluierung von perinatalen Komplikationen wurden 1602 SSRI-exponierte Säuglinge, 339 TCA-exponierte Neugeborene, 260 Neugeborene, die anderen AD ausgesetzt waren und zum Vergleich 75833 Neugeborene, die keinen AD ausgesetzt waren, ermittelt.

Bei den Säuglingen, die in utero SSRI ausgesetzt waren, wurde ein signifikantes Risiko für Frühgeburtlichkeit von 9,4% im Vergleich von nicht exponierten Säuglingen mit 6,6% erfasst.

Bei den TCA exponierten Neugeborenen wurde ebenfalls ein signifikantes Risiko für Frühgeburtlichkeit beschrieben, wobei hier die exponierten Neugeborenen ein Risiko von 11% aufwiesen, zum Vergleich hatten die nicht exponierten lediglich ein Risiko von 6,6%. [8]

Säuglinge, deren Mütter im ersten Trimester SSRI eingenommen hatten, zeigten keinen Anstieg des Risikos für kongenitale Anomalien.

Neugeborene, die im dritten Trimester SSRI ausgesetzt waren, zeigten einen signifikanten Anstieg des Risikos für einige Komplikationen wie zum Beispiel Fetal Distress, Respiratory Distress Syndroms (RDS), endokrine und metabolische Störungen,

Temperaturregulationsstörungen, Konvulsionen und verlängerte Krankenhausaufenthalte.

Neugeborene, die im ersten Trimester TCA exponiert waren, zeigten ein erhöhtes Risiko für limbische Abnormitäten und Spina bifida.

Diejenigen Neugeborenen, die im dritten Trimester TCA exponiert waren, zeigten ein erhöhtes Risiko für Respiratory Distress Syndroms (RDS), endokrine und metabolische Störungen, Temperaturregulationsstörungen sowie weitere nicht spezifische Komplikationen. [8]

Für die Analyse von Paroxetin fanden Davis et al. [8] heraus, dass ein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien der Augen vorlag ist, ein gesteigertes Risiko für Septumdefekte ist jedoch nicht bestand.

Diese Studie zeigt ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit und perinatale Kombinationen von TCA- und SSRI- exponierten Kindern.

Bezüglich der kongenitalen Kombinationen wurde lediglich ein geringer Anstieg verzeichnet. [8]

Diav-Citrin et al. [9] behandelte in seiner Veröffentlichung die Auswirkungen von Paroxetin und Fluoxetin während der Schwangerschaft auf das Ungeborene.

Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, prospektive sowie kontrollierte Studie.

Die Daten wurden aus drei Teratology Information Services (TIS) aus Jerusalem, Italien und Deutschland aus den Jahren 1994 bis 2002 in Israel und Italien und von 2002 bis 2005 in Deutschland herangezogen und mit einer Kontrollgruppe vergleichsweise beurteilt.

Dabei wurden 463 Paroxetin- und 346 Fluoxetin-exponierte Neugeborene herausgefiltert.

Bei den exponierten Säuglingen wurde festgestellt, dass das Geburtsgewicht nur geringfügig niedriger und das Gestationsalter früher als in der Kontrollgruppe ausfielen.

Zudem wurde bei der exponierten Gruppe, die SSRI im ersten Trimester ausgesetzt waren, ein Risiko für kardiovaskuläre Anomalien wie unter anderem Ventrikelseptum- oder Atriumseptumdefekt gefunden.

Nach Ausschluss von genetischen bzw. cytogenetischen Anomalien wurde ein erhöhtes Erscheinen von größeren Anomalien bei den SSRI exponierten Säuglingen, die Paroxetin bzw. Fluoxetin im ersten Trimester ausgesetzt waren, festgestellt.

Bei Paroxetin wurden 18/348 (5,2%) und bei Fluoxetin 12/253 (4,7%), bei der Kontrollgruppe mit 34/1539 (2,5%) Fälle mit kardiovaskulären Anomalien gefunden.

Speziell bei Schwangeren, die im ersten Trimester SSRI einnahmen, wurde ein erhöhtes Risiko an kardiovaskulären Anomalien festgestellt; hier waren es bei Paroxetin 7/253 (2,8%) bzw. bei Fluoxetin 7/348 (2,0%) und bei der Kontrollgruppe 8/1359 (0,6%).

Als perinatale Komplikationen wurden bei der exponierten Gruppe respiratorische Probleme, Schlaflosigkeit, Dezeleration, exzessives Schreien, Tremor, Floppy Infant Syndrom und Konvulsionen verzeichnet.[9]

Einarson et al. [10] veröffentlichten in ihrer Studie die Resultate einer großen prospektiven Kohortenstudie.

Dabei verwendeten sie Daten vom Motherrisk Program des Krankenhauses für Sick Children in Toronto, welches als Teratogenic Information Service für werdende Mütter dient und diese über Sicherheit und Risiko von Gebrauch unterschiedlicher Substanzen wie Medikamente, Chemikalien und Auswirkungen von Infektionskrankheiten während der Schwangerschaft und Stillzeit informiert.

Bei Anrufen der Mütter wurden zunächst Details wie die Art der Exposition, Dauer, Zeitpunkt der Schwangerschaft, Dosis und Indikation für das Medikament dokumentiert.

In einem telefonischen Follow-up Interview erfassten sie Gestationsalter, fetales Outcome, neonatale Gesundheit und speicherten diese Details ab.

Diese Erfassungsmethode verwendeten Einarson et al.[10] zur Erfassung der Outcome von Schwangerschaften, im Verlauf derer die Mütter AD einnahmen.

Um die Anzahl der großen Malformationen festlegen zu können, wurden nur Mütter inkludiert, die AD während des ersten Trimesters exponiert waren.

Die Resultate der exponierten Gruppe wurden mit denen der Gruppe von Müttern verglichen, die Motherrisk für Informationen kontaktiert hatten, jedoch keinem Medikament ausgesetzt waren.

Diese zwei Gruppen wurden hinsichtlich mütterlichen Alters, Rauchgewohnheiten und Alkoholkonsums angepasst.

Es wurden pro Gruppe 928 Frauen ermittelt, die den Einschlusskriterien entsprachen. Folgende AD wurden in der exponierten Gruppe analysiert: Bupropion (113), Citalopram (184), Escitalopram (21), Fluvoxamin (52), Nefazodon (49), Paroxetin (148), Mirtazepin (68), Fluoxetin (61), Trazodon (17), Venlafaxin (154) sowie Sertralin (61).

Das Resultat für Malformationen ergab bei der AD-exponierten Gruppe 24 Fälle (2,5%) und bei der nicht exponierten Gruppe 25 Fälle (2,6%).

Es wurde keine Häufung von Defekten in speziellen Regionen des Körpers gefunden. [10]

Weiterhin zeigte die Analyse für Malformationen bei bestimmten AD keinen relevanten Anstieg des Risikos für bestimmte Anomalien im Zusammenhang mit der Exposition von einzelnen AD.

In der gesamten Studie konnten Einarson et al. bei der AD-ausgesetzten Gruppe keinen signifikanten Risikoanstieg für Malformationen über die Baseline erkennen.[10]

Pedersen et al. [11] beschrieb im Review eine populationbasierte Kohortenstudie, die den Zusammenhang von SSRI-Gebrauch während der Schwangerschaft und kongenitale Malformationen untersuchte.

Sie verwendeten Daten von vier dänischen bundesweiten Registern: zum einen von dem National Register Of Medicinal Product Statistics von Fertility Database und vom National Hospital Register. Dabei wurden Daten von 493113 lebend geborenen Kindern in einem Zeitraum zwischen 1.Jänner 1996 bis zum 31. Dezember 2005 inkludiert.

In diesem Rahmen fanden lediglich Anomalien Berücksichtigung, die bei der Geburt und im ersten Jahr Lebensjahr detektiert wurden.

Die kombinierte Prävalenz von großen nicht-kardialen Malformationen wie auch von anderen Anomalien war nicht signifikant höher als bei exponierten Kindern.

Der SSRI-Gebrauch war assoziiert mit einer höheren Prävalenz von septalen Herzfehlern, insbesondere bei Kindern, deren Mütter Sertralin und Citalopram verwendeten, nicht jedoch bei Fluoxetin.[11]

Nakhai-Pour et al. [14] untersuchten in ihrer fallkontrollierten Studie anhand Daten von der Quebec Pregnancy Registry. Dabei wurden 5124 Frauen, die einen Spontanabortus erlitten, erfasst. 284 der betroffenen Frauen gaben eine Therapie mit AD während der Schwangerschaft an.

Folgende Resultate konnten in dieser Studie erzielt werden. Zum einen wurde ein Zusammenhang zwischen dem Gebrauch von AD während der Schwangerschaft und einem erhöhten Risiko von Spontanaborten festgestellt. Zum anderen wurde auch eine Verbindung von einer signifikant erhöhten Rate an Spontanaborten und der alleinigen Einnahme von SSRI, SNRI oder einer Kombination von mehreren AD unterschiedlicher Stoffklassen gegenüber TCA oder anderen AD in Monotherapie aufgezeigt.

Des Weiteren untersuchten Nakhai-Pur et al. die Auswirkungen speziell von Paroxetin- und Venlafaxingebrauch in der Schwangerschaft. Auch hier stellten sie ein erhöhtes Risiko von Spontanaborten fest.

Unter den anderen einzelnen SSRI konnte kein gravierender Unterschied verzeichnet werden. Dem Studienergebnis zufolge verdoppelt sich das Risiko eines Spontanabortuses bei einer Therapie mit mehr als einem AD.[14]

Lund et al. [20] untersuchten in ihrer prospektiven Kohortenstudie das Outcome nach einer SSRI-Therapie während der Schwangerschaft.

Dabei wurden Daten von Schwangeren zwischen 1989 bis 2006 gesammelt und in drei Gruppen unterteilt.

In der ersten Gruppe wurden 329 Frauen mit einer SSRI-Therapie während der Schwangerschaft erfasst. In der zweiten Gruppe befanden sich 4902 Frauen, die zwar keine SSRI erhielten, jedoch an einer psychischen Erkrankung litten. Die dritte Einteilung bestand aus 51770 Frauen, die weder SSRI einnahmen noch eine psychiatrische Krankengeschichte aufwiesen.

Besondere Beachtung fand das Outcome vom Gestationsalter, Geburtsgewicht, Kopfumfang, 5-Minuten-APGAR-Score und die Aufnahme auf einer Neonatologie Intensivstation.

Die Studie zeigte, dass das Gestationsalter bei der SSRI exponierten Gruppe um 4,5 Tage niedriger war als bei den Frauen, die in der zweiten Gruppe waren.

Säuglinge, die im Utero SSRI ausgesetzt waren, zeigten ein ähnliches Geburtsgewicht wie Kinder von Müttern in Gruppe 2 und 3. Ebenso war der Kopfumfang nicht wesentlich abweichend.

Bezüglich des APGAR-Scores wurde in der Gruppe 1 ein signifikanter Anstieg des Risikos, dass ein Kind nach den fünf Minuten einen Score von sieben oder niedriger erhält, verzeichnet.[20]

Nun sollen die wichtigsten in Österreich verwendeten AD, die in den oben genannten Studien nicht ausführlich besprochen worden sind, im Einzelnen anhand einer Tabelle veranschaulicht werden.

Substanzklasse	Medikament	Auswirkungen bei Gebrauch in der Schwangerschaft
SSRI	Escitalopram	Laut http://embryotox.de [21] liegen keine ausreichend großen Studien für Escitalopram vor, daher kann nur von den allgemeinen Auswirkungen von SSRI während der Schwangerschaft ausgegangen werden. Auch hier muss bei einer Gabe bis zur Geburt mit Anpassungsstörungen und möglicherweise erhöhter Blutungsbereitschaft beim Neugeborenen gerechnet werden. Daher soll vor der Entbindung wie bei allen SSRI und AD die Einnahme reduziert bzw. das Medikament abgesetzt werden und erst nach der Geburt wieder aufgenommen werden.
SSRI	Fluvoxamin	Speziell zu Fluvoxamin gibt es wenig Erfahrungen, aber es wurden bis dahin keine speziellen Risiken beobachtet.[6]
SSRI	Sertralin	Zu Sertralin wurden keine eindeutigen Hinweise für eine erhöhte Fehlbildungsrate erbracht.[6] Es zeigt zudem den geringsten transplazentaren Übergang unter den SSRI.[22]
andere AD	Mianserin	Bei rund 110 ausgewerteten Schwangerschaftsverläufen unter Mianserin wurde bisher kein Verdacht auf teratogene Effekte gefunden.[15] Bei Behandlung bis hin zur Geburt können zentralnervöse, gastrointestinale und respiratorische Anpassungsstörungen beim Neugeborenen auftreten. [8]

andere AD	Trazodon	In einer Studie wurde kein erhöhtes Risiko für größere Missbildungen verzeichnet.[1]
RIMA	Moclobemid	Laut Taylor und Kennedy 2008 [29] entwickelten sich 4 Kinder normal, die während der gesamten Schwangerschaft und in der Stillzeit exponiert waren. Bei einer Anwendung im 2. und 3- Trimenon kann es zu zentralnervösen, gastrointestinalen und respiratorischen Anpassungsstörungen beim Neugeborenen nach durchgängiger Therapie kommen.[21]
Phytopharmaka	Johanniskraut	Laut Grush 1998 [30] ist die Datenlage unzureichend, in einzelnen Fallberichten finden sich keine Hinweise auf Teratogenität.
NASSA	Mirtazapin	Bei weit über 100 veröffentlichten Schwangerschaftsverläufen mit der Behandlung vorwiegend im ersten Trimenon konnten keine Hinweise auf Teratogenität ermittelt werden.[23][24][25][26][27][28]
SNRI	Duloxetin	Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen beim Menschen vor, um Aussagen zum teratogenen Potential zu erlauben.[6]
SNRI	Venlafaxin	Ebenso wie bei übrigen SSRI kann es bei Venlafaxin zu zentralnervösen, gastrointestinalen und respiratorischen Anpassungsstörungen kommen.[31] Pakalapati et al. [32] erwähnen vereinzelte Krampfanfälle beim Neugeborenen, gefolgt von einer normalen Entwicklung. Des Weiteren konnten in diversen Studien keine Hinweise auf nennenswerte teratogene Effekte gegeben werden.[10][26][33][34]
NARI	Reboxetin	Laut der Studie von Lennestal und Källén [26] waren bei den 14 Schwangerschaften keine spezifische Teratogenität erkennbar, allerdings war dies unzureichend für eine differenzierte Risikobewertung.
NDRI	Bupropion	GlaxoSmithKline [16] schilderte weder eine erhöhte Fehlbildungsrate noch spezifische Muster an Fehlbildungen bei Säuglingen, deren Mütter Bupropion im ersten Trimenon erhielten. Chun-Fai-Chan [17] erwähnte ebenfalls keine erhöhte Fehlbildungsrate bei seiner Studie mit über 130 im ersten Trimenon exponierten Schwangeren. Wie bei den übrigen AD sind zentralnervöse, gastrointestinale und respiratorische Anpassungsstörungen möglich.[6]

TCA	Amitriptylin	Bei McElhatton [15] wurden 120 Schwangere ausgewertet und dabei wurde kein Verdacht auf teratogene Effekte gefunden. Laut Davis et al.[8] kann es beim Neugeborenen zentralnervöse, gastrointestinale und respiratorische Anpassungsstörungen verursachen.
TCA	Clomipramin	In der schwedischen Auswertung von rund 1000 Schwangeren von Källén wurde ein geringfügig erhöhtes Risiko für Herzfehlbildungen (Septumdefekt) bei Clomipramin exponierten Säuglingen festgestellt.[6] Dies konnte bei McElhatton[15] nicht bestätigt werden. Bei Trizyklikabehandlung bis zur Geburt kann es zu zentralnervösen, gastrointestinalen und respiratorischen Anpassungsstörungen kommen.[8] Bromiker[18] und Schimmel [19] erörtern bei einer Einnahme von Clomipramin bis hin zur Geburt das Auftreten von Zitterigkeit, Überregbarkeit und vereinzelt Krämpfen.
Tetrazyklika	Maprotilin	Laut McElhatton [15] konnte bei rund 100 ausgewerteten Schwangerschaftsverläufen unter Maprotilin kein Hinweis auf teratogene Effekte gefunden werden. Bei einer Behandlung bis zur Geburt sind zentralnervöse, gastrointestinale und respiratorische Anpassungsstörungen möglich. [8][6]

Tabelle 2: Antidepressiva, die in Österreich therapeutisch eingesetzt werden

3.2 Studien und Literatur über Antipsychotika (Neuroleptika)

Laut Friese et al. [1] sind Neuroleptika im Tierversuch nicht teratogen.

Im Rahmen der Befunderhebung bei Schwangeren wurden in erster Linie Phenothiazine, primär Trifluoperazin untersucht. Dabei umfassen mehrere Serien und Fallsammlungen über 1000 Schwangerschaften. Hier konnten weder von der Kontrolle abweichende Fehlbildungsrate noch ein auffallendes Fehlbildungsmuster erkannt werden.

Wirkstoffe mit niedriger Potenz, insbesondere Chlorpromazin, werden von einigen Autoren als teratogen bezeichnet, jedoch konnte dieser Befund für Chlorpromazin, Prochlorperazin, Trifluoperazin oder Thioridazin in Beobachtungsstudien nicht bestätigt werden.

Bei den meisten Neuroleptika konnte kein Hinweis für die Verursachung von strukturellen Geburtsdefekten gefunden werden. (1)

Es wird erwähnt, dass das Neugeborene bei einer Exposition mit niedrig-potenter Neuroleptika Nebenwirkungen wie zum Tachykardie, gastrointestinalen Dysfunktion, Sedierung und Hypotension entwickeln. Je nach Dauer der Exposition halten diese Reaktionen selten länger als wenige Tage an.

Der Gebrauch von höherer Dosierung hochpotenter Antipsychotika wird mit extrapyrimidalen Symptomen assoziiert; hierzu gehören Hyperaktivität, hyperaktive tiefe Sehnenreflexe, motorische Unruhe und abnorme Bewegungen, wobei diese einige Monate anhalten können. Weitere Symptome, die eine extrapyrimidale Aktivität widerspiegeln können, sind Tremor, Schlagen mit den Händen, gesteigerter Muskeltonus, ungewöhnlich heftiges Schreien, schrilles Schreien und Rückenkrümmen.

Zu Haloperidol und Penfluridol wird die Ansicht vertreten, dass beide kein größeres teratogenes Risiko darstellen.[1]

Bezüglich der Atypika wird erwähnt, dass bislang lediglich begrenzte Daten erhoben wurden. Zu dieser Substanzklasse werden Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin sowie Amisulprid gezählt. Die Plazentapassage scheint bei Quetiapin niedriger als bei den übrigen zu sein.[1]

Friese et al. beschrieben eine Untersuchung, bei welcher Daten von schwangeren Frauen, die im Kontakt zum britischen Beratungsdienst für Arzneimittelanwendungen in der Schwangerschaft hatten, erhoben worden sind. Diese Untersuchung zeigte nach einer In-Utero-Exposition mit Atypika auf, dass die Neugeborenen signifikant größer waren als in der Vergleichsgruppe, die Arzneimittel einnahmen, die keine Wirkung auf die Zielgröße oder Teratogenität hatten. Dabei ist zu erwähnen, dass bislang unklar ist, ob diesem Befund eine prognostische Bedeutung in Hinsicht auf spätere Entwicklung des Kindes bezüglich Körpergewicht oder der Wahrscheinlichkeit, langfristig an einem Diabetes mellitus zu erkranken, zukommt. [1]

Es wird eine weitere Untersuchung genannt, die bei Frauen, die im Kontakt zum kanadischen bzw. israelischen Beratungsdienst für Arzneimittelanwendung in der Schwangerschaft waren, durchgeführt wurde. Hier wurde die oben genannte Assoziation nicht gefunden, im Gegenteil waren die Atypika-exponierten Säuglinge um 70 g (nicht signifikant) unter dem der Vergleichsgruppe; die Rate niedrigen Geburtsgewichts lag mit 10% in der Gruppe mit Exposition (10%) signifikant höher als in der Vergleichsgruppe (2%).[1]

Im Buch „Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit“ von Rohde und Schaefer [6] wird in Bezug auf Typika und Atypika darauf hingewiesen, dass keine teratogene Wirkung nachgewiesen werden konnte.

Bezüglich der Auswirkungen von Typika auf das Neugeborene, wird geschildert, dass die Einnahme zu zentralnervösen, gastrointestinalen und respiratorischen Anpassungsstörungen sowie zu Extrapyrimidalsymptomatik führen kann.

Die Anpassungsstörungen sind im Allgemeinen selbst limitierend und ohne Folgen für die weitere Kindsentwicklung. Allerdings sind langfristige Auswirkungen auf das Zentrale Nervensystem des Kindes nicht ausreichend untersucht.[6]

Es wird erwähnt, dass ein Zusammenhang von Atypika-exponierten Säuglingen und Markosomie beobachtet wurde. Daher sollten Kontrollen bei Müttern zum Ausschluss diabetischer Stoffwechsellagen, insbesondere bei Gebrauch von Clozapin und Olanzapin, durchgeführt werden.

Auch hier werden ebenfalls als Auswirkungen vom Atypikagebrauch zentralnervöse, gastrointestinale, metabolische und respiratorische Anpassungsstörungen beim Neugeborenen geschildert und diese im Extremfall auch zum zerebralen Krampfanfall führen können. Hier sind im Allgemeinen die Anpassungsstörungen selbstlimitierend und ohne Folgen für die weitere Entwicklung. Wobei auch hier die langfristigen Auswirkungen auf das ZNS des Kindes nicht ausreichend untersucht sind.[6]

Zum Atypika Clozapin wird geschrieben, dass: „...es keine Hinweise auf typische Fehlbildungen bei den bisher bekannten Verläufen von weit über 200 Schwangerschaften gibt.“[12][96][79][80][81][82][7]

Aufgrund der geringen Fallzahlen kann ein teratogenes Risiko aber mit Sicherheit nicht ausgeschlossen werden. Im Tierversuch wurde keine Teratogenität nachgewiesen.

Bei den Auswirkungen im Rahmen der Geburt wird erwähnt, dass es nicht auszuschließen ist, dass Clozapin wie bei Erwachsenen auch beim Feten die Blutbildung beeinträchtigen kann.

Allerdings gibt es bisher keine substanziellen Hinweise auf pränatal induzierte Agranulozytose bzw. postnatal erhöhtes Infektionsrisiko. Auch hier werden wie bei Friese et al. die Möglichkeit von Anpassungsstörungen und sehr selten auch Krampfanfälle bei Neugeborenen beschrieben.[6]

Ein Fallbericht schildert eingeschränkte fetale Herzfrequenzvariabilität am Schwangerschaftsende.[97]

Olanzapin werden, laut Fallserien und Fallberichten bislang keine Hinweise auf embryo- oder fetotoxische Effekte zugeschrieben,[12][88][85][89][90][80][91][92][93][94][7] obwohl einzelne Fehlbildungen und die Anzahl von 4 Kindern mit Neuralrohrdefekten zu Diskussionen führten.[83]

Tierexperimentell ist Olanzapin bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen.[6]

Des Weiteren wird geschrieben, dass es im Vergleich zu anderen Antipsychotika der Anteil an Olanzapin im Nabelschnurblut höher (72%) und die perinatalen Komplikationen häufiger sind.[84]

In einzelnen Fallberichten werden bei Behandlung der Mütter bis zur Geburt, Krampfanfälle in der Neonatalzeit dokumentiert,[85] daher sollte wenn möglich, in den Tagen vor der Geburt die Dosis verringert werden. Als erforderliche Maßnahmen für Bestätigung einer unauffälligen fetalen Entwicklung wurde sonografische Feindiagnostik nach der Therapie im ersten Trimenon empfohlen[6].

Zur Beurteilung des atypischen Neuroleptikums Quetiapin wurden publizierte Fallserien und -berichte mit über 70 Schwangerschaften und vom Hersteller über 150 dokumentierte Schwangerschaftsverläufe verwendet. Es gab keine Hinweise auf embryo- oder fetotoxische Effekte.[12][7][80][86][87]

Im Vergleich zu den übrigen Neuroleptika war der Anteil des Quetiapin im Nabelschnurblut geringer (24 %), und es traten seltener perinatale Komplikationen auf.[12] Doch für eine definitive Beurteilung ist die Datenlage unzureichend.

Ebenso wie bei den übrigen Antipsychotika, kann Quetiapin zu Anpassungsstörungen beim Neugeborenen führen und wenn auch nur sehr selten, sind Krampfanfälle möglich.[6]

Reis und Källén [7] Studie basiert auf Daten vom Swedish Medical Birth Register. Zur Durchführung der Studie wurden Frauen erfasst, die eine Medikation mit Neuroleptika in der Frühschwangerschaft angaben. Das Outcome der exponierten Gruppe wurde mit den Daten aller Frauen, die in diesem Register erfasst wurden verglichen.

Es waren insgesamt 2908 Frauen, die den Gebrauch von Antipsychotikern in der frühen Schwangerschaft angaben. Diese gebären 2971 Kinder, wobei darunter 61 Zwillingspaare und 1 Drillingspaar waren.

Das meist verwendete Neuroleptika war Dixyrazin mit 71%. Die Hauptindikation für Dixyrazin als auch für Prochlorperazin war der antiemetische Effekt.

Die Untersuchenden unterteilten die Probandinnen in zwei Gruppen.

In der erste Gruppe wurden die Patientinnen mit dem Dixyrazin- und Prochlorperazinkonsum (n=2260) erfasst und in der zweiten Subgruppe, diejenigen Frauen, welche andere Antipsychotika (n=570) einnahmen. Die Ergebnisse der beiden Gruppen wurden anschließend mit denen einer Kontrollgruppe (n=95 8729) verglichen.[7]

Bei der Dixyrazin- bzw. Prochlorperazin- exponierten Gruppe konnten keine sicheren Abweichungen bezüglich Frühgeburtlichkeit, geringerem Geburtsgewicht oder intrauteriner Wachstumsretardierung verzeichnet werden. Sogar das Risiko für kongenitale Malformationen war niedriger als erwartet.

Die Säuglinge, die anderen Antipsychotika ausgesetzt waren, zeigten dafür einen erhöhten Anstieg an den oben genannten Auswirkungen. Des Weiteren wurde eine Signifikanz für das Risiko der kongenitalen Malformationen bei dieser Gruppe festgestellt.

Ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Anomalien wurde von einer großen Gruppe repräsentiert, jedoch war es nicht signifikant erhöht. Die meisten kardialen Defekte waren Atrium- oder Septumdefekte, zudem gab es fünf Fälle von Hypospadien und zwei Säuglinge mit Spina bifida. Des Weiteren untersuchten Reis und Källén den Gebrauch von Lithium in der Schwangerschaft. Hierbei wurden 79 Frauen erfasst, wobei 8 Kinder die Diagnose kongenitale Malformation erhielten.[7]

Bei einem weiteren Säugling wurde das Down-Syndrom diagnostiziert, 1 Kind hatte eine unspezifische Hautmalformation und 2 litten an einer instabilen Hüfte.[7]

Bei vier weiteren Säuglingen wurden kardiale Defekte festgestellt, wie zum Beispiel die Kombination von Atriumseptumdefekt mit Trikuspidal- und Mitralmalformationen sowie Mitralinsuffizienz mit Hypospadie und ein Säugling litt an einem Ventrikelseptumdefekt. Obwohl die Ergebnisse auf ein gesteigertes Risiko für angeborene Malformationen hindeuten, konnte kein signifikanter Anstieg festgestellt werden.[7]

Gentile [12] veröffentlichte eine Studie über die antipsychotische Therapie während der frühen und späteren Schwangerschaft. Hierbei handelt es sich um eine Review, die zahlreiche verschiedene Artikeln, welche primäre Daten über das Outcome von antipsychotischen exponierten Schwangerschaften beinhalten, zusammenfasst.

Im Rahmen der Recherche wurden in jeglicher Sprache publizierte Artikel seit 1950 mit einem letzten Update am 24. Juli 2008 mittels MEDLINE/PubMed, TOXNET, EMBASE und The Cochrane Library ausfindig gemacht.

Hierbei sind mehr als 2000 Artikel (n=2189) verzeichnet worden.

Es wurden je nach erster und zweiter Generation der Antipsychotika die Medikamente einzeln beschrieben.

Zur Exposition mit **Clozapin** während der unterschiedlichen Stadien der Schwangerschaft wurden einzelne Fallberichte von großen Malformationen, perinatalen ungünstigen Reaktionen sowie metabolischen Komplikationen dargestellt.[99]-[106],[7],[108]-[111]

Reproduktive Studien brachten keine Evidenz für fetale Schäden bei Tieren.[98]

Auch Datenbanken sind keine Fälle von fetalen Malformationen zu entnehmen, lediglich einige Fälle von perinatalen ungünstigen Reaktionen und komplizierten

Schwangerschaftsoutcomes.[120]

Bezüglich des **Olanzapin**- Gebrauchs während der Schwangerschaft verzeichnete ein Register Einzelfälle von großen strukturellen Anomalien, allerdings sprach die Prävalenz nicht für einen Unterschied zur generellen Population,[12]dennoch wurde von Olanzapin- assoziierten sporadischen Fällen mit fetalen großen Malformationen, metabolische Komplikationen, neonatale ungünstige Reaktionen sowie selbstlimitierende verminderte neurologische Entwicklung berichtet.[7][80][83],[112]-[118]

Er beschrieb die Studie von Newport et al. [119], in der geschildert wurde, dass Olanzapin eine höhere Plazentapassage besitzt und zudem verglichen mit anderen Antipsychotika bei Einnahme während der Schwangerschaft zu einer höheren Rate von niedrigerem Geburtsgewicht und / oder perinatalen Komplikationen führen kann.[12]

In der Gruppe der Antipsychotika der ersten Generation wurden unter anderem **Phenothiazine** als Gruppe besprochen. Dabei wurde eine Studie erwähnt, die phenothiazinexponierten Schwangerschaften, wobei die meisten mit Chlorpromazin therapiert wurden, erfasste. Es konnten einige Fälle mit fetalen großen Malformationen detektiert werden, wobei die Autoren zum Ergebnis gelangten, dass die Rate der Anomalien nicht signifikant höher war, als in der nicht-exponierten Population.[12]

Im Gegensatz dazu wurden in diesem Review zwei prospektive Studien erwähnt, in welchen bei einer Exposition von Phenothiazinen im ersten Trimester eine statistisch signifikante Erhöhung an Geburtsdefekten aufgetreten war.

Eine weitere Studie hatte das erhöhte Risiko für neonatale Gelbsucht bei frühgeborenen Säuglingen zum Inhalt.[104]

Das Langzeit-Outcome bezüglich des Verhaltens bei exponierten Kindern mit Phenothiazinen nach der 20. Schwangerschaftswoche wurde in einer Single-Case-Control -Studie untersucht, wobei diese Kinder zwischen dem neunten und zehnten Lebensjahr keine Verhaltensauffälligkeiten zeigten.[107]

Um genauere Informationen zu erhalten, sollte die Publikation von Gentile durchgelesen werden.[12]

Newham et al. [13] veröffentlichten eine über die Auswirkungen auf das Geburtsgewicht von Typika und Atypika- exponierten Säuglingen prospektive Vergleichsstudie.

Die hierfür erforderlichen Daten wurden vom National Teratology Information Service erfasst, die telefonisch und Onlinehilfestellung bezüglich Toxizität und potentiellen fetalen Effekten von Medikamenten und Chemikalien während der Schwangerschaft geben.

Bei Durchführung dieser Studie wurde besonders auf das Gestationsalter und auf das Geburtsgewicht geachtet. Der Zeitraum wurde vom Jänner 1995 bis Juli 2006 festgelegt. Zudem wurde eine Kontrollgruppe gegründet, die keine teratogen wirkenden Medikamente einnahm. Es wurden 86 lebend geborene Kinder ermittelt, die Antipsychotika ausgesetzt waren, dabei waren 45 Kinder Typika- und 25 Kinder Atypika exponiert.

Im Ergebnis konnte kein signifikanter Unterschied in der Anzahl von früh- und zu spät geborenen Säuglingen herausgefiltert werden.

Drei Kinder der Atypika exponierten Gruppe, vier Kinder von der Typika-exponierten Gruppe und ein Kind von der Kontrollgruppe zeigten leichte neonatale Probleme wie zum Beispiel Ikterus.

Die Untersucher konnten soweit keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Gestationsalters zwischen den Gruppen auffinden.

Hinsichtlich der Geburtsgröße wurde aufgezeigt, dass es eine deutliche Erhöhung an LGA (Large for Gestational Age) Säuglingen (5/25; 20%) in der Atypika-ausgesetzten Gruppe als in den übrigen Beiden zu verzeichnen war.[13]

Drei der fünf LGA-Kinder waren über der 98sten Perzentile für ihr Gestationsalter.

Im Gegensatz dazu konnte keine Signifikanz für SGA (Small for Gestational Age)-Kinder festgestellt werden.

Newham et al. untersuchten zudem die Auswirkungen speziell auf Olanzapin und Clozapin. Bezüglich des Gestationsalters konnten keine Unterschiede zu den übrigen drei Gruppen ausfindig gemacht werden.

In Hinsicht auf das Geburtsgewicht sind sie zu der Erkenntnis gelangt, dass Kinder, die Olanzapin oder Clozapin ausgesetzt waren, deutlich mehr gewogen haben als Kinder in der Typika-Gruppe, nicht jedoch in der Kontrollgruppe.

Des Weiteren waren fünf von den 16 Olanzapin oder Clozapin-ausgesetzten Säuglingen ein LGA-Kind. Dies war eindeutig höher als in der Typika- und Kontrollgruppe.[13]

In einer Tabelle sollen die weiteren Antipsychotika und ihre möglichen Wirkungen auf das Ungeborene übersichtlich dargestellt werden.

Klasse	Medikament	Auswirkungen bei Gebrauch in der Schwangerschaft
Antipsychotika	Aripiprazol	Es gibt bislang nur Einzelfallberichte, die keine spezifische Teratogenität erkennen lassen, jedoch unzureichend für differenzierte Risikobewertung sind. Bei einer Behandlung bis zur Geburt muss mit Anpassungsstörungen beim Neugeborenen gerechnet werden.[21]
Antipsychotika	Olanzapin	Publizierte Fallserien und Kasuistiken mit über 200 Schwangerschaften und vom Hersteller gesammelten Daten über 240 Schwangerschaften zeigten keine Hinweise auf embryo- oder fetotoxische Effekte; jedoch sorgten einzelne Fehlbildungen und die Anzahl von vier Kindern mit Neuralrohrdefekten für Diskussion. Zudem wurden metabolische Störungen mit übermäßiger Gewichtszunahme und Gestationsdiabetes beobachtet. Auch im Vergleich mit anderen Antipsychotika war der Anteil des Olanzapin im Nabelschnurblut höher und perinatale Komplikationen häufiger. Bei einer Behandlung bis hin zur Geburt, gab es auch vereinzelte Fälle von Krampfanfällen in der Neonatalzeit.[21]

Antipsychotika	Quetiapin	<p>Fallserien und Berichte mit über 70 Schwangeren mit Quetiapin wurden publiziert. Auch vom Hersteller wurden über 150 Schwangerschaften dokumentiert. Diese zeigten keine embryo- oder fetotoxische Effekte.[21]</p> <p>Zudem ist es im Vergleich zu anderen Antipsychotika geringer (24%) im Nabelschnurblut und die perinatale Kombinationen sind seltener. Allerdings ist die Datenlage für definitive Beurteilung noch unzureichend.[21]</p>
Antipsychotika	Risperidon	<p>Es existieren Fallserien und -berichte mit über 120 Schwangerschaften, auch der Hersteller dokumentierte über 200 Schwangerschaften.</p> <p>Keine dieser Schwangerschaften zeigten Hinweise auf embryo- oder fetotoxische Effekte.[21] Auswirkungen um die Geburt herum sind Anpassungsstörungen, sehr selten auch Krampfanfälle.[6]</p>
Antipsychotika	Risperidon	
Antipsychotika	Ziprasidon	<p>Hier liegen lediglich Einzelfallberichte vor, die bisher keine spezifische Teratogenität erkennen lassen, allerdings ist hier die differenzierte Risikobewertung ebenfalls unzureichend.[21]</p>

Tabelle 3: Antipsychotika und ihre möglichen Auswirkungen auf das Ungeborene

3.3 Studien und Literatur über Stimmungsstabilisatoren (Phasenprophylaktika)

Die Auswirkungen von Phasenprophylaktika bei Gebrauch in der Schwangerschaft sollen hier anhand einer Tabelle anschaulich gemacht werden.

Klasse	Medikament	Auswirkungen bei Gebrauch in der Schwangerschaft
Antiepileptika	Carbamazepin	<p>Matalon et al. [35] beschreibt, dass in einzelnen Studien die Rate von großen Fehlbildungen von 2 auf 4-5% angestiegen ist.</p> <p>Kombinationen mit anderen Antikonvulsiva können die Fehlbildungsrate weiter erhöhen.</p> <p>Neuralrohrdefekte, vorwiegend Meningomyelozele (Spina bifida) im Lumbalbereich, waren 10-mal häufiger als spontan, somit etwa bei einer von 150 exponierten Feten. Weitere Auswirkungen bei exponierten Kindern waren Herzfehlbildungen, Gaumenspalten, Harnwegsanomalien, Extremitätenfehlbildungen, Dysmorphien des Gesichts und der Finger und mentale Entwicklungsretardierung.[36] [6]</p> <p>Laut http://embryotox.de[21] beträt die Gesamtfehlbildungsrate unter Carbamazepin-Monotherapie jedoch höchstens das Zweifache des Hintergrundrisikos. [21]</p> <p>Nach neueren Untersuchungen wird lediglich eine geringfügige Erhöhung für die Rate großer Fehlbildungen angenommen. Dies heißt, dass über 90 von 100 pränatal exponierten Kindern keine Fehlbildungen aufweisen. ebenso ließen sich im Gegensatz zu Valproinsäure keine Hinweise auf mentale Entwicklungsrisiken, z.B. den IQ betreffend, erhärten.[21]</p> <p>Bei einer Langzeittherapie bis zur Geburt muss mit Anpassungsstörungen beim Neugeborenen gerechnet werden.</p> <p>Zudem wird auf der Homepage erwähnt, dass in einzelnen Berichten von vorübergehenden lebertoxischen Veränderungen bei pränatal exponierten Säuglingen gesprochen wurde.[21]</p>

<p>Antiepileptika</p>	<p>Lamotrigin</p>	<p>Fallserien und Schwangerschaftsregister mit weit über 1000 prospektiv beobachteten Schwangerschaftsverläufen unter Monotherapie ergaben mehrheitlich keine Hinweise auf teratogene Effekte.[2]</p> <p>Holmes et al. [37] beschreibt eine mit 10% deutlich höhere Fehlbildungsrate bei einer Kombinationstherapie mit Valproinsäure als bei einer Lamotriginmonotherapie.</p> <p>Bei einer Langzeittherapie bis zur Geburt können Anpassungsstörungen beim Neugeborenen auftreten.[21]</p>
<p>Antiepileptika</p>	<p>Valproinsäure</p>	<p>Valproinsäure ist unter den klassischen Antikonvulsiva das stärkste Teratogen.[38]</p> <p>Bei einer Monotherapie muss man mit einer dreifach erhöhten Rate an angeborenen großen Fehlbildungen rechnen (6% und mehr).In Kombination mit anderen Antikonvulsiva kann es zu einer Fehlbildungsrate über 10% kommen. Neuralrohrdefekte, vorwiegend Spina bifida im Lumbalbereich, treten bei 1-2% der Exponierten auf, das heißt 20- bis 30-mal häufiger als spontan.</p> <p>Zudem kann es zu Herz- und Extremitätenfehlbildungen, Dysmorphien des Gesichts, mentalen Entwicklungsretardierung, sowie in jüngster Zeit es auch Hinweise auf autismusartige Symptomatik und andere Beeinträchtigung der kognitiven Entwicklung, kommen.[6]</p> <p>Hinweise auf Dosisabhängigkeit teratogener Effekte mit besonderem Anstieg über 1000mg/TAg beschreibt zum Beispiel Diav-Citrin. [39]</p>

Tabelle 4: Phasenprophylaktika und ihre Auswirkungen in der Schwangerschaft

Newport et al.[40] beschreiben in ihrer Studie den Plazentaübergang von Lithium und das Outcome.

Es handelte sich dabei um eine prospektive Studie mit 10 Studienteilnehmerinnen. Diese Daten wurden mit den Resultaten von MEDLINE und PsyclFO, die 32 Frauen identifizierten, welche während der Schwangerschaft ebenfalls Lithium eingenommen haben, zusammengefasst. Für diese Untersuchung wurde mütterliches Blut und Nabelschnurblut bei der Geburt entnommen, um es auf Lithiumkonzentration zu untersuchen und das Outcome der Geburt festzustellen.

Als Ergebnis der Untersuchung stellte sich heraus, dass bei exponierten Neugeborenen bei der Geburt mit einer höheren Lithiumkonzentration ($>0,64$ meq/liter) es zu einem signifikant erniedrigtem APGAR-Score, längeren Krankenhausaufenthalten, höheren Raten an ZNS- und neuromuskulären Komplikationen führte.[40]

In den 1970-er wurde Lithium erhebliche Teratogenität zugeschrieben, welches als Verursacher für Herzfehlbildungen (Ebstein-Anomalie) galt. Spätere Untersuchungen ergaben ein deutlich geringeres Risiko. [6][41][42][43][44]

Die heutige Forschung geht davon aus, dass lediglich zwischen 1 auf 100 und 1 auf 1000 exponierte Embryonen teratogene Schäden (am Herzen) davontragen. [6]

Zudem soll bei Behandlung mit Lithium bis um die Geburt herum, ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten bestehen. [45]

Da unter der Geburt die Clearance sinkt und das therapeutische Dosisintervall bei Lithium sehr schmal ist, sind toxische Symptome bei Mutter und Kind nicht ungewöhnlich. Das sogenannte „Floppy-Infant-Syndrom“ mit Lethargie, Trinkschwäche, Tachypnoe, Tachykardie, Zyanose, Temperaturregulationsstörung sowie Muskelhypotonie sind nicht ausgeschlossen.

In Einzelfällen sind bei Neugeborenen auch funktionelle kardiale Störungen, Diabetes insipidus, Kampfanfälle und Hypothyreose mit Struma aufgetreten. [6][46][47][48][49] Diese toxischen Nebeneffekte besserten sich jedoch meisten innerhalb von 1-2 Wochen nach der Geburt.[6]

3.4 Anxiolytika (Tranquilizer), Hypnotika und Sedativa

Anhand einer Tabelle werden zunächst die **Hypnotika** und anschließend die Anxiolytika besprochen.

Brotizolam	Hier waren keine Daten verfügbar.
Flunitrazepam	<p>Dokumentierte Erfahrungen zur Anwendung in der Frühschwangerschaft liegen nicht vor.[21]</p> <p>Allgemein zu den Benzodiazepinen wurde beschrieben, dass bei einer regelmäßigen Einnahme im letzten Trimenon oder hochdosiert unter der Geburt schwerwiegende Symptome beim Neugeborenen möglich sind. Diese reichen von postpartaler Atemdepression über Anpassungsstörungen wie Muskelhypertonie, Hyperreflexie, Tremor bis zum wochenlang anhaltenden „Floppy-Infant-Syndrom“ mit Lethargie, Trinkschwäche, Tachypnoe, Tachykardie, Zyanose, Temperaturregulationsstörung und Muskelhypotonie. Neugeborene metabolisieren Benzodiazepine wesentlich langsamer als Erwachsene.[21]</p>
Lormetazepam	<p>Zu Lormetazepam liegen keine dokumentierten Erfahrungen zum Einsatz in der Frühschwangerschaft vor.[21]</p> <p>Im Gegensatz dazu ist die gesamte Gruppe der Benzodiazepine eingehend untersucht. Hierbei konnte in aktuelleren Studien mit insgesamt mehreren tausend Exponierten, im Gegensatz zu früheren Arbeiten, keine teratogenen Effekte nachgewiesen werden.[21] Eine Einnahme zu einem späteren Zeitpunkt in der Schwangerschaft kann zu den bereits oben genannten Nebenwirkungen führen.</p>
Triazolam	In einer Beobachtungsstudie aus Michigan wurden 138 Neugeborene identifiziert, die im ersten Trimenon gegenüber Triazolam exponiert waren. Dabei wurden sieben größere Defekte beobachtet. Dieser Befund spricht allerdings nicht für einen Zusammenhang.[1][50]
Zolpidem	<p>Aus knapp 100 exponierten Schwangerschaften im 1. Trimenon ergab sich kein Hinweis auf teratogene Effekte. Für eine differenzierte Risikobewertung reichen diese Daten jedoch nicht aus. Es konnte auch keine Teratogenität im Tierversuch nachgewiesen werden.[21]</p> <p>Bei zolpidemexponierten Neugeborenen wurden 41 ng/ml im Nabelschnurblut gemessen. Der Säugling war jedoch unauffällig. Generell sind jedoch Anpassungsstörungen nach der Geburt nicht auszuschließen.[21]</p>
Cinolazepam	Hier waren keine Daten verfügbar.

Nitrazepam	Hier waren keine Daten verfügbar.
-------------------	-----------------------------------

Tabelle 5: Auswirkungen bei Hypnotika-Exposition während der Schwangerschaft

Schließlich sollen die **Anxiolytika** ebenfalls tabellarisch veranschaulicht werden.

Alprazolam	<p>Es wurden Studien mit über 150 ausgewerteten Schwangerschaften und weitere Studien mit geringerer Aussagekraft ausgewertet, als Ergebnis war kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko festzustellen. Nach einer Überdosis von Alprazolam bei 10 Frauen in suizidaler Absicht, wurde ein Kind mit größeren Fehlbildungen (z.B. Gastroschisis) geboren. Benzodiazepine als Gruppe sind eingehend untersucht worden, wobei die meisten Erkenntnisse zu Diazepam vorliegen. Einerseits wurde über Herzfehlbildungen, Lippen-/Gaumenspalten und komplexe andere Fehlbildungen diskutiert sowie in retrospektiven Fall-Kontroll-Untersuchungen auch schwache, jedoch statistisch signifikante Assoziationen zwischen Benzodiazepinen und Lippen-/Gaumenspalten, intestinalen Atresien und Mikrozephalie erörtert. Andererseits konnten Studien mit insgesamt mehreren Tausend Benzodiazepin-exponierten Schwangeren im 1. Trimenon keine teratogene Effekte festgestellt werden.[21]</p>
Bromazepam	<p>Speziell zu Bromazepam ergab eine kleine Studie einen Zusammenhang mit Fehlbildungen des Urogenitaltraktes. Diese Beobachtung beruht jedoch lediglich auf fünf Fällen, die eine abschließende Risikobeurteilung nicht erlauben.[21]</p> <p>Die weiteren möglichen Nebeneffekte wurden bereits bei Flunitrazepam erörtert.</p>
Chlordiazepoxid	<p>In der Datenbank aus Michigan wurden 788 Neugeborene herausgefiltert, die im ersten Trimenon gegenüber Chlordiazepoxid exponiert waren. Dabei konnten 44 größere Defekte beobachtet werden.[50]</p> <p>Eine Assoziation kann daraus jedoch nicht geschlossen werden.[1]</p>
Clobazam	<p>Speziell zu Clobazam gibt es bloß wenige Daten, welche für eine Risikoabschätzung nicht ausreichen, zumal es sich hauptsächlich um Fälle mit antiepileptischer Kombinationstherapie handelt.[21]</p> <p>In einer Studie mit 21 Schwangeren, die intrapartal mit 20 mg Clobazam oral behandelt wurden, ist ein rascher transplazentarer Übergang festgestellt worden. Keines der Neugeborenen mit messbarem Clobazam-Spiegel zeigte Auffälligkeiten.[21]</p>

<p style="text-align: center;">Diazepam</p>	<p>Die meisten Erfahrungen liegen im Zusammenhang mit einer Diazepam-Therapie im 1. Trimenon vor. Einerseits wurde über Herzfehlbildungen, Lippen-/Gaumenspalten und komplexe andere Fehlbildungen diskutiert. In retrospektiven Fall-Kontroll-Untersuchungen wurden auch schwache, jedoch statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen Benzodiazepinen und Lippen-/Gaumenspalten, intestinalen Atresien und Mikrozephalie erörtert. Allerdings haben andere Studien mit insgesamt mehreren tausend im 1. Trimenon exponierten Schwangeren teratogene Effekte nicht bestätigt. Selbst nach Überdosen von Diazepam bei 37 Frauen mit suizidaler Absicht im 1. Trimenon wurden keine Hinweise auf teratogene Schäden beobachtet.</p> <p>Bei einer regelmäßigen Einnahme im letzten Trimenon oder hochdosiert unter der Geburt sind schwerwiegende Symptome beim Neugeborenen möglich. Diese reichen von postpartaler Atemdepression über Anpassungsstörungen wie Muskelhypertonie, Hyperreflexie, Tremor bis zum wochenlang anhaltenden „Floppy-Infant-Syndrom“ mit Lethargie, Trinkschwäche, Tachypnoe, Tachykardie, Zyanose, Temperaturregulationsstörung sowie Muskelhypotonie.[21]</p>
<p style="text-align: center;">Lorazepam</p>	<p>Eine Studie mit etwa 100 exponierten Schwangeren konnte kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko feststellen.[21]</p>
<p style="text-align: center;">Buspiron</p>	<p>Es fehlen systematische Studien von Buspironeinnahmen in der Frühschwangerschaft. Die wenigen vorhandenen Einzelfallberichte lassen bislang keine spezifische Teratogenität erkennen. Eine differenzierte Risikobewertung ist daraus allerdings nicht möglich. [21]</p> <p>Im Tierversuch konnte eine Teratogenität festgestellt werden. Bislang sind keine negativen Auswirkungen einer Buspiron-Therapie auf die fetale Entwicklung oder den Geburtsverlauf berichtet worden. Dennoch sind wie bei anderen Psychopharmaka Anpassungsstörungen des Neugeborenen nicht auszuschließen.[21]</p>

Tabelle 6: Auswirkungen von Anxiolytika Gebrauch während der Schwangerschaft

3.5 Literatursammlung über die Wirkung der Psychopharmaka in der Stillzeit

In diesem Kapitel soll ein kurzer Überblick der diversen Psychopharmaka anhand einiger Beispiele bezüglich ihrer Verwendbarkeit in der Stillzeit erörtert werden.

Vorweg muss aber darauf hingewiesen werden, dass eine generelle Aussage bezüglich der möglichen Auswirkungen der Psychopharmaka während der Laktation auf den Säugling sehr schwierig ist, da sich die Säuglinge, welche in den verschiedenen Studien untersucht wurden, in unterschiedlichen Stadien der enzymatischen Reifung befanden. Um über die Verstoffwechslung der psychopharmakologischen Substanzen, wie auch deren Wirkung und gegebenenfalls der Auswirkungen auf die Entwicklung des Kindes, eine Aussage zu treffen, bedürfte es weiterer prospektiver Studien mit höheren Fallzahlen sowie Berücksichtigung des Standes der Entwicklung des CYP 450 Systems des Säuglings, über welches die meisten Psychopharmaka verstoffwechselt werden.

Zunächst erfolgt die Beschreibung der Antidepressiva-Subklassen.

Fluoxetin ist ein Vertreter der SSRI, dessen Auswirkungen bei Gebrauch während der Stillzeit auf den Säugling in verschiedenen Publikationen veröffentlicht wurden.

Studien von verschiedenen Autoren beschrieben auf der Basis von über 80 Mutter-Kind-Paaren sowohl unauffällige als auch symptomatische Säuglinge, z.B. ein Kind mit Schreiattacken, wässrige Stuhlkonsistenz und zunehmendem Erbrechen, dessen Symptome nach Umstellung auf Flaschennahrung verschwanden.[56][51][52][53][54][55]

Im Serum des 10 Wochen alten Kindes fanden sich therapeutische Konzentrationen.

Chambers [56] fand eine statistisch signifikante Verringerung der Gewichtszunahme um 9% in einer Gruppe von 28 unter Fluoxetin gestillten Kindern, verglichen mit einer nichtexponierten Kontrollgruppe.

Brent [57] beschreibt im Fallbericht einen Säugling mit fraglicher krampfäquivalenter, Zyanoseattacke, mit anschließender normaler Entwicklung, dessen Mutter außerdem noch Carbamazepin und Buspiron einnahm.

Da Fluoxetin in der Stillzeit auch eine lange Halbwertszeit hat, ist dessen Verabreichung eher ungünstig, weil es auch eine Anreicherung im Kind begünstigt.[6]

Von der Gruppe der TCA sollen neben Amitriptylin, Venlafaxin, Trazodon und Mirtazapin und dessen möglichen Auswirkungen auf exponierte, gestillte Kinder geschildert werden.

Nach Angabe der Informationshomepage <http://www.embryotox.de> [21] konnten weder **Amitriptylin** noch das Metabolit Nortriptylin im kindlichen Plasma nachgewiesen werden. Zudem wurden bisher keine Symptome bei gestillten Kindern beschrieben. Amitriptylin gehört zu den Antidepressiva der Wahl in der Stillzeit.

Bezüglich **Venlafaxin** wurde bei acht Mutter-Kind-Paaren eine relative Dosis von rund 7% einschließlich des Hauptmetaboliten Desmethylvenlafaxin gefunden. Im Serum der Kinder konnte jedoch lediglich das Metabolit nachgewiesen werden, wobei keines der Kinder Symptome zeigte.[58][59]

Hinsichtlich **Trazodon** liegen lediglich Untersuchungen über den Muttermilchtransfer bei Einzelgaben an stillende Mütter vor. In diesen Fällen konnte bloß ein sehr geringer Übertritt des Trazodons in die Muttermilch festgestellt werden. Die kindliche Exposition nach Einzelgabe an Mütter war damit sehr gering. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit ist keine wesentliche Kumulation zu befürchten. Unerwünschte Effekte bei gestillten Säuglingen, deren Mütter Trazodon eingenommen hatten, wurden bisher nicht beschrieben.[1]

Bei acht untersuchten Mirtazapin Mutter-Kind-Paaren wurde eine gute Verträglichkeit festgestellt. [6]

Von den Antimanika und Phasenprophylaktika sollen vorliegend Lithium und Lamotrigin sowie Carbamazepin erörtert werden.

Entsprechend <http://www.embryotox.de> wurden bei Gebrauch von **Lithium** während der Stillzeit keine Symptome bei den meisten Kindern gefunden.

Eine Publikation berichtet über einen zwei Monate alten Säugling mit Tremor und abnormem Bewegungsmuster, seine Serumwerte für Lithium betragen das Doppelte der mütterlichen Werte.[60][47][62]

Gemäß der Empfehlung von <http://www.embryotox.de> [21] kann das Stillen im Einzelfall bei einer genauen Beobachtung des Säuglings (Muskeltonus, Tremor, unwillkürliche Bewegungen, Zyanose, Dehydratation) und möglichst niedriger mütterlicher Lithiumdosis erlaubt werden.

Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass Säuglinge besonders gefährdet sind, zu dehydrieren (z. B. bei gleichzeitig vorliegendem Fieber oder Trinkschwäche). Gegebenenfalls muss bei neu auftretender verdächtiger Symptomatik die Lithiumkonzentration im Serum des Säuglings bestimmt werden.

Nun soll **Lamotrigin** und dessen Auswirkungen auf exponierten, gestillten Säuglingen eingehend geschildert werden.

Aufgrund geringer Proteinbindung kommt es zu einem hohen Übergang in die Muttermilch mit einer relativen Dosis zwischen 9-20%. [6]

Im Serum von zwei untersuchten Kindern konnten zwischen 10 und 25% der mütterlichen Serumkonzentrationen ermittelt werden, sowie wurden in einer weiteren Fallbeschreibung in der Muttermilch ein Wert von 60% der Plasmakonzentration nachgewiesen. Diese Werte könnten durchaus pharmakologische Effekte verursachen. [1]

Newport et al. [63] erwähnt Einzelfälle mit leichter Thrombozytose und die Autoren des Buches „Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit“ [6] weisen auf einen Transaminasenanstieg hin.

Insgesamt war eine Monotherapie nach bisheriger Erfahrung jedoch gut verträglich. [6]

Bezüglich **Carbamazepin** waren gestillte Kinder unter Monotherapie unauffällig. Die Serumkonzentration beim Kind liegt meist deutlich unter einem Drittel der therapeutischen Werte. Einzelne Berichte beschreiben vorübergehende lebertoxische Veränderungen bei pränatal- und über die Muttermilch exponierten Säuglingen. [21]

Bei den Neuroleptika werden die Gruppe der Atypika Olanzapin sowie die Gruppe der Typika Haloperidol diskutiert.

Olanzapin-Gebrauch während der Stillzeit wurde bei 7 Mutter-Kind-Paaren untersucht, wobei eine relative Dosis von etwa 1% analysiert wurde. [64]

Bei den unauffälligen Kindern lag die Serumkonzentration unter der Nachweisgrenze.[64]
Gentile et al.[65] erwähnt jedoch im Einzelfall auch ZNS-Symptome.

Bei einer Einnahme von **Haloperdiol** während der Stillzeit in Kombination mit anderen ZNS-aktiven Medikamenten sind Symptome nicht auszuschließen. Bei drei Kindern mit zusätzlicher Chlorpromazin-Therapie der Mutter wurden Entwicklungsverzögerungen beschrieben.[54]

Von der Gruppe der Anxiolytika sollen Diazepam, Lorazepam und Buspiron detailliert besprochen werden.

Diazepam: Die wenigen Fallbeschreibungen zu kindlichen Symptomen wie Lethargie, Trinkunlust, Schläfrigkeit oder EEG-Auffälligkeiten unter Diazepam in der Stillzeit, vermitteln den Eindruck, dass nur wiederholt höhere Dosen von mindestens 30 mg/Tag oder eine bereits vor der Geburt begonnene Behandlung zu klinischen Auffälligkeiten führen. Mütterliche Einzeldosen scheinen beim Säugling keine Wirkungen hervorzurufen. Stillen unter Monotherapie bzw. moderater Dosierung bei guter Beobachtung des Kindes ist akzeptabel.[21][6]

Lorazepam: Symptome beim gestillten Kind wurden nicht beobachtet. [6][21]
Stillen unter Monotherapie bzw. moderater Dosierung bei guter Beobachtung des Kindes ist durchaus akzeptabel. In der Regel sollte eine Alternative für die Behandlung von Ängsten gewählt werden, z.B. Antidepressiva (z.B. SSRI) und Psychotherapie.[21]

Zum Schluss soll nun **Buspiron** noch erwähnt werden.

Eine Falldarstellung berichtet über krampfartige Symptome eines Kindes, die im Alter von drei Wochen und erneut mit vier Monaten auftraten. Neben Buspiron nahm die Mutter Fluoxetin und Carbamazepin ein. Im Gegensatz zu den beiden letztgenannten Arzneistoffen konnte Buspiron weder in der Muttermilch noch im Serum des Säuglings nachgewiesen werden. Das Kind entwickelte sich normal und zeigte im Alter von einem Jahr keine neurologischen Auffälligkeiten.[21] Wenn zwingend indiziert, kann Buspiron unter intensiver Beobachtung des Kindes angewendet werden. Bei neu auftretenden Symptomen, die anders nicht erklärt werden können, sollten ein Kinderarzt und unsere Einrichtung kontaktiert werden.[21][6]

4. Diskussion

Zum Abschluss dieser Diplomarbeit sollen die zuvor geschilderten Studien und Daten miteinander verglichen und diskutiert werden.

Dabei muss jedoch zunächst noch erwähnt werden, dass eine Literaturrecherche immer mit gewissen Schwächen und somit mit einer limitierenden Aussagekraft verbunden ist.

Aufgrund unzureichender Datenvielfalt, unterschiedlichen Studiendesigns sowie geringer Patientenzahlen und unterschiedlich langem Follow up, ist die Aussagekraft geringer, vor allem da es sich bei den geschilderten Studien häufiger um retrospektive Datenerhebungen als um prospektive Studien handelt. Zudem sei erwähnt, dass die Ergebnisse nicht stets konkret auf die jeweilige Medikamentenklasse bzw. auf das untersuchte Medikament an sich zurückzuführen war, da die Mütter noch weitere Medikamente einnahmen, oder aber auch ein Teil der Schwangeren während der Studie Nikotin konsumierten. Allerdings wurde auch diskutiert, ob die beobachteten Anomalien durch die mütterlichen Erkrankungen, welche erst zur Einnahme der Medikamente führten, verursacht worden sein könnten. Daher wird stets darauf hingewiesen, dass die Aussagekraft limitiert sei.

Die sich überschneidenden Resultate der verschiedenen Studien sowie die wesentlichen Unterschiede einzelner Studien sollen dennoch einmal kurz geschildert werden.

Zu Beginn sollen die bereits erwähnten Ergebnisse von **Antidepressiva** zusammengefasst werden:

Zwar wurde in den Studien bezüglich TCA Gebrauch während der Schwangerschaft, die in den 1970er- und 1980er-Jahren veröffentlicht wurden auf Fehlbildungen wie zum Beispiel Extremitätenanomalien, Herzfehler, Polydaktylie sowie Hypospadie aufmerksam gemacht, jedoch konnte bei keiner der aktuellen Arbeiten ein Verdacht auf teratogene Effekte bestätigt werden.

Neuere Studien, in denen weit über hundert TCA exponierten Schwangerschaften untersucht wurden, konnten ebenfalls keine Teratogenität belegen.

Auch im Tierversuch sind AD generell nicht embryotoxisch, erst bei höherer maternotoxischer Dosis seien einige wenige Substanzen embryolethal, z.B. Amitriptylin, Despramin, Lofepramin

sowie Maprotilin. Daher sollte die Verabreichung dieser Medikamente im ersten Trimenon vermieden werden.

Das TCA Amitriptylin zeigt in diversen Studien aber keine Anzeichen auf Embryotoxizität, abgesehen von der oben genannten maternotoxischen Dosis, die embryolethal wirken kann.

Im Gegensatz dazu wird in einer Studie darauf hingewiesen, dass TCA exponierte Neugeborene ein signifikant erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit aufweisen.

Zudem wird ein erhöhtes Risiko für limbische Abnormitäten und Spina bifida bei Gebrauch im ersten Trimenon ausgesprochen. Das erhöhte Risiko für Spina bifida sollte jedoch vorsichtig interpretiert werden, da es sich hierbei um einen einzelnen Fall in der Gruppe handelte.

Da es zu weiteren möglichen Risiken wie RDS, endokrine und metabolische Störungen, Temperaturregulationsstörungen und andere nicht spezifische Komplikationen bei Gebrauch im dritten Trimenon kommen kann, sowie im Allgemeinen ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit und perinatale Komplikationen besteht, sollte der Gebrauch von TCA als auch von SSRI im dritten Trimenon nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

Bezüglich der Auswertung der Ergebnisse von diversen Studien zum SSRI-Gebrauch während der Schwangerschaft, insbesondere Bezug nehmend auf Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram sowie Sertralin waren die jeweiligen Autoren unterschiedlicher Auffassung. Zum einem konnten keine eindeutigen Hinweise auf eine erhöhte Fehlbildungsrate gefunden werden, wohl aber konnte eine Assoziation spezieller Fehlbildungen mit der Einnahme von SSRI im ersten Trimenon nicht ausgeschlossen werden.

Neben einem geringfügig erhöhtes Risiko für Herzfehlbildungen (Septumdefekt) bei Paroxetin und Fluoxetin, kann es auch bei SSRI Therapie in der Schwangerschaft, vor allem im dritten Trimenon zu einem signifikanten Anstieg des Risikos für einige Komplikationen, wie z.B. fetal distress, RDS, endokrine und metabolische Störungen, Temperaturregulationsstörungen, Konvulsionen sowie verlängerte Krankenhausaufenthalte, gastrointestinalen und respiratorischen Anpassungsstörungen kommen. Auch erhöhte Raten an Frühgeburtlichkeit werden diskutiert.

Speziell für den Gebrauch von Paroxetin konnte kein signifikanter Risikoanstieg für kardiovaskuläre Anomalien verzeichnet werden; statt dessen jedoch ein Anstieg des Risikos für kongenitale Anomalien der Augen und des Limbus, aber auch hier muss gesagt sein, dass in diesen Studien gewissen Limitierungen vorhanden sind.

Bei den viel diskutierten Paroxetin und Fluoxetin kann laut Auswertung der Studien folgende Schlussfolgerung gezogen werden. Zwar werden Fälle von kardiovaskulären Anomalien, sowie Floppy-Infant-Syndrom beschrieben, diese Vorkommnisse konnten aber in anderen Studien nicht bestätigt werden. Sehr selten kommt es beim Neugeborenen zu einem persistierenden pulmonalen Hypertonus. Die Inzidenz desselben wird mit ca. 1:10000 angegeben.

Nun sollen die **Antipsychotika** diskutiert werden.

Hier ist zu erwähnen, dass die meisten Studien Neuroleptika als nicht teratogen beschreiben. Zum einen wurde im Tierversuch keine Teratogenität festgestellt, zum anderen konnte weder eine abweichende Fehlbildungsrate noch ein auffallendes Fehlbildungsmuster erkannt werden.

Jedoch wurden bei mit niedrig potenten Neuroleptika exponierten Säuglingen Tachykardie, gastrointestinale Dysfunktionen, Sedierung und Hypotensionen beschrieben, die allerdings je nach Dauer der Exposition nach einigen Tagen abgeklungen sind.

Bei hochpotenten Antipsychotika steht die extrapyramidale Symptomatik im Vordergrund, wobei es sich hierbei um selbstlimitierende Nebeneffekte handelt. Im Allgemeinen kann keine teratogene Wirkung nachgewiesen werden.

An dieser Stelle sei erwähnt, dass langfristige Auswirkungen auf das ZNS des betroffenen Kindes bis jetzt nicht ausreichend untersucht wurden.

Explizit zu Clozapin sollte erwähnt werden, dass es zwar keine Hinweise auf typische Fehlbildung gibt, aber durch zu geringe Fallzahlen eine teratogene Potenz nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann.

Olanzapin zeigte in verschiedenen Fallserien und Fallberichten bislang keine Hinweise auf embryo- oder fetotoxische Effekte. Da es aber bei einer Behandlung bis hin zur Geburt zu Krampfanfällen in der Neonatalzeit führte, wird empfohlen, nach Möglichkeit in den Tagen vor der Geburt die Dosis zu verringern um sicher zu gehen, dass diese mögliche Nebenwirkung nicht auftritt.

Erwähnung finden sollte auch Lithium, welches vor Allem bei Therapieresistenz nach wie vor den Goldstandard der Behandlung der Bipolaren Störung darstellt. Lithium wurde in den 1970-er Jahren erhebliche Teratogenität zugeschrieben und es wurde für Herzfehlbildungen ursächlich gemacht, die Fehlbildungsrate wurde mit ca. 3% angegeben.

Dem Gegenüber stehen die Ergebnisse neuerer Untersuchungen, in denen ein deutlich geringeres Risiko postuliert wird.

Nach heutigem Kenntnisstand kann man einen signifikant teratogenen Effekt anzweifeln, nicht aber vernachlässigen. Auch bei Lithium exponierten Säuglingen kann es zum „Floppy-Infant-Syndrom“ kommen.

Bei den Benzodiazepinen ist allgemein beschrieben, dass es bei einer regelmäßigen Einnahme im letzten Trimenon oder hochdosiert unter der Geburt zu schwerwiegenden Symptomen beim Neugeborenen kommen kann. Diese reichen von postpartaler Atemdepression über Anpassungsstörungen wie Muskelhypertonie, Hyperreflexie, Tremor bis zum wochenlang anhaltenden „Floppy-Infant-Syndrom“.

Abschließend kann festgehalten werden, dass vor Gebrauch von Psychopharmaka während der Schwangerschaft und der Stillzeit eine gewissenhafte Nutzen Risiko Abwägung erfolgen sollte. Die meisten Substanzen sind, wie ausgeführt als relativ sicher einzustufen und es darf nicht übersehen werden, dass unbehandelte psychiatrische Störungen während der Schwangerschaft zu ernst zu nehmenden Komplikationen führen können und somit ein großes Risiko für das Ungeborene wie auch für die Mutter darstellen.

Bei Gebrauch von Psychopharmaka während der Schwangerschaft und Stillzeit sind regelmäßige fachärztliche Kontroll-Untersuchungen dringend angeraten.

Literaturverzeichnis

- 1 Friese k, Mörike K, Neumann G, Windorfer A. Arzneimittel in der Schwangerschaft in Stillzeit. Wissenschaftlicher Verlag; 7. Auflage 2009
- 2 Klink R, Silbernagl S. Lehrbuch der Physiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 4. korrigierte Auflage 2004.
- 3 Herdegen Thomas et al. Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. Georg Thieme Verlag: Stuttgart: 1. Auflage 2008
- 4 Beubler E. Kompendium der Pharmakologie: Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis. Wien. New York: Springer Verlag; 2. Auflage 2007.
- 5 Rothenhäusler H-B, Täschner K-L. Kompendium Praktische Psychiatrie. Wien. New York: Springer-Verlag; 2007.
- 6 Anke Rohde, Christof Schaefer: Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit, Arzneisicherheit-Beratung-Entscheidungsfindung. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage; Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
- 7 Reis Phd, Källén MD, PhD. Maternal Use of Antipsychotics in Early Pregnancy and Delivery Outcome. J of Clin Psychopharmacol 2008; 28: 279-288
- 8 Davis MD, MPH, Rubanowice BS, McPhillips MD, et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2007; 16: 1086-1094
- 9 Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Wajnberg R, et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. British Journal of Clinical Pharmacology 2008; 66 (5): 695-705
- 10 Einarson A. RN, Choi Bsc, Einarson T. R. PHD, Koren MD. Incidence of Major Malformations in Infants Following Antidepressant Exposure in Pregnancy: Results of a Large Prospective Cohort Study. Can J Psychiatry 2009; 54 (4): 242-246

- 11 PedersenXXX, Brink HenriksenXXX, VestergaardXXX, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339: b3569
- 12 Gentile S. Antipsychotic Therapy During Early and Late Pregnancy. A Systemic Review. *Schizophrenia Bulletin Advance Access* 2008a; 11: [E-pub ahead of print]
- 13 Newham J, Thomas S, MacRitchie K, McElhatton P, McAllister-Williams R. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *The British Journal of Psychiatry* 2008; 192: 333-337
- 14 Nakhai-Pour MD PhD, Broy Bsc, Bèrard PhD. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2010.DOI: 10.1503/cmaj.091208
- 15 McElhatton PR, Garbis HM, Eléfant E et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicol* 1996;10:285-294
- 16 GlaxoSmith Kline. The Bupropion Pregnancy Registry. Interim Report; June 2007
- 17 Chun-Fai-Chan B, Koren G, Fayez I et al. Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192 (3): 932-936
- 18 Bromiker R, Kaplan M. Apparent intrauterine fetal withdrawal from clomipramine hydrochloride. *JAMA* 1994; 272: 1722-1723
- 19 Schimmell MS, Katz EZ, Shaag Y et al. Toxic neonatal effects following maternal clomipramine therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991; 29:479-484
- 20 Lund MD, Pedersen MD PhD, Brink Henriksen MD PhD. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Exposure In Utero and Pregnancy Outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163 (10): 949-954
- 21 <http://embryotox.de>: 25.11.2010, 29.11.2010, 11.12.2010
- 22 Hendrick V, Stow ZN, Altshuler LL. Placental passage of antidepressant medications. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 993-996

- 23 Biswas PN, Wilton LV, Shakir SAW. The pharmacovigilance of mirtazapine: results of a prescription event monitoring study on 13 554 patients in England. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 121-126
- 24 Djulus J, Koren G, Einarson TR et al. Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective comparative study of birth outcomes. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (8): 1280-1284
- 25 Kesim M, Yaris F, Kadioglu M et al. Mirtazapine use in two pregnant women: is it safe? [Letter]. *Teratology* 2002; 66: 204
- 26 Lennestal R, Källén B. Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27 (6): 607-613
- 27 Rohde A, Dembinski J, Dorn C. Mirtazapine (Remergil) for treatment resistant hyperemesis gravidarum: rescue of a twin pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268 (3): 219-221
- 28 Saks BR. Mirtazapine: treatment of depression, anxiety, and hyperemesis gravidarum in the pregnant patient. A report of 7 cases. *Arch Womens Ment Health* 2001; 3: 165-170
- 29 Taylor T, Kennedy D. Safety of moclobemide in pregnancy and lactation [Abstract]. *Birth Defects Research A* 2008; 82: 413
- 30 Grush LR, Nierenberg A, Keefe B et al. St. John's wort during pregnancy. *JAMA* 1998; 280: 1566
- 31 Ferreira E., Carceller AM, Agogue C et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine during pregnancy in term and preterm neonates. *Pediatrics* 2007; 119 (1): 52-59
- 32 Pakalapati RK, Bolisetty S, Austin MP et al. Neonatal Seizures from in utero venlafaxine exposure. *J Paediatr Child Health* 2006; 42 (11): 737-738
- 33 Oberlander TF, Warburton W, Misri S et al. Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2008; 83 (1): 68-76
- 34 Wichman CL, Moore KM, Lang TR et al. Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. *Mayo Clin Proc* 2009; 84 (1): 23-27

- 35 Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G et al. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 9-17
- 36 Ornoy A, Cohen E. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch Dis Child* 1996; 75: 517-520
- 37 Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2008; 70 (22 Pt 2): 2152-2158
- 38 Harden CL, Meador KJ, Pennell PB et al. Practice parameter update: Management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): Teratogenesis and perinatal outcomes. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73: 133-41
- 39 Diav-Citrin O, Shechtman S, Bar-Oz B et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to valproate: evidence of dose relationship in teratogenic effect. *CNS Drugs* 2008a; 22 (4): 325-334
- 40 Newport MD MS M Div, Viguera MD MPH, Beach BA et al. Lithium Placental Passage and Obstetrical Outcome: Implications for Clinical Management During Late Pregnancy. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2162-2170
- 41 Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW et al. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994; 271 (2): 146-150
- 42 Jacobson SJ, Jones K, Johnson K et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992; 339: 530-533
- 43 Källén AJB. Lithium therapy and congenital malformations. In: Schrauzer GN, Klippel KF, eds. *Lithium in biology and medicine*. Weinheim: VCH; 1991: 123-130
- 44 Zalstein E, Koren G, Einarson T et al. A case-control study on the association between first trimester exposure to lithium and Ebstein's anomaly. *Am J Cardiol* 1990; 65: 817-818

- 45 Troyer W A, Pereira G R, Lannon R A, Belik J, Yoder M C. Association of maternal lithium exposure and premature delivery. *J Perinatol* 13 (2): 123-7 (1993)
- 46 Frassetto F, Martel FT, Barjhoux CE et al. Goiter in a newborn exposed to lithium in utero. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1745-1748
- 47 Llewellyn A, Stowe ZN, Strader JR. The use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl. 6): 57-64
- 48 Malzacher A, Engler H, Drack G et al. Lethargy in a newborn: lithium toxicity or lab error? *J Perinat Med* 2003; 31: 340-342
- 49 Zegers B, Andriessen P. Maternal lithium therapy and neonatal morbidity. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 348-249
- 50 Brodie M, M.J. Management of Epilepsy during pregnancy and lactation. *Lancet* I, 426-427 [1990]
- 51 Burch KJ, Wells BG. Fluoxetine/norfluoxetine concentrations in human milk. *Pediatrics* 1992; 89 (4): 676-677
- 52 Isenberg KE. Excretion of fluoxetine in human breast milk. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (4): 169
- 53 Taddio A, Ito S, Koren G. Excretion of fluoxetine and its metabolite norfluoxetine in human breast milk. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 42-47
- 54 Yoshida K, Smith B, Craggs M et al. Fluoxetine in breastmilk and developmental outcome of breast-fed infants. *BR J Psychiatry* 1998; 172: 175-179
- 55 Lester BM, Cucca J, Andreozii L et al. Possible association – between fluoxetine hydrochloride and colic in an infant. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32 (6): 1253-1255
- 56 Chambers CD, Anderson PO, Dick LM et al. Weight gain in infants breastfed by mothers who take fluoxetine. *Teratology* 1998; 57: 188
- 57 Brent NB, Wisner KL. Fluoxetine and carbamazepine concentrations in a nursing mother/infant pair. *Clin Pediatr* 1998; 37: 41-44
- 58 Hendrick V, Altshuler L, Wertheimer A et al. Venlafaxine and breastfeeding. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 2089-2990

- 59 Ilett KF, Kristensen JH, Kackett LP et al. Distribution and excretion of venlafaxine and its O-desmethyl metabolite in human milk and their effects in breast fed infants. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 53: 17-22
- 60 Bennett PN, ed. *Drugs and human lactation*. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier; 1996
- 61 Louik C, Lin AE, Werler MM et al. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356: 2675-2683
- 62 Spigset O, Hägg S. Excretion of psychotropic drugs into breastmilk. Pharmacokinetic overview and therapeutic implications. *CNS Drugs* 1998; 9: 111-134
- 63 Newport DJ, Pennell PB, Calamaras MR et al. Lamotrigine in breast milk and nursing infants: determination of exposure. *Pediatrics* 2008; 122 (1): e223-231
- 64 Gardiner SJ, Kristensen J, Begg EJ et al. Transfer of olanzapine into breast milk, calculation of infant drug dose, and effect on breast-fed infants. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1428-1431
- 65 Gentile S. Infant safety with antipsychotic therapy in breast-feeding: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2008b; 69 (4): 666-673
- 66 Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA et al. National Birth Defects Prevention Study. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2684-2692
- 67 Källén BA, Otterblad Olausson P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79 (4): 301-308
- 68 Laine KL, Heikkinen T, Ekbal U et al. Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 966-968
- 69 Moses-Kolko EL; Bogen D, Perel J et al. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors. *JAMA* 2005; 293: 2372-2383
- 70 Andrade SE, McPhillips H, Loren D et al. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18 (3): 246-252

- 71 Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354: 579-587
- 72 Källén B, Otterblad Olausson P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 801-806
- 73 Dubnov-Raz G, Juurlink DN, Fogelman R et al. Antenatal use of selective serotoninreuptake inhibitors and QT interval prolongation in newborns. *Pediatrics* 2008; 122 (3): e710-715
- 74 Hallberg P, Sjoblom V. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 59-73
- 75 Ericson A, Källén B, Wiholm BE. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 503-508
- 76 Einarson A, Pistelli A, DeSantis M et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2008; 165 (6): 149-152
- 77 Nulman I, Rovet J, Stewart DE et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs: *N Engl J Med* 1997; 336: 258-262
- 78 Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005; 365: 482-487
- 79 Lieberman J, Safferman AZ. Clinical profile of clozapine: adverse reactions and agranulocytosis. In: Lapierre Y, Jones B, eds. *Clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a scientific update*. London: Royal Society of Medicine; 1992
- 80 McKenna K, Koren G, Tetelbaum M et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 444-449
- 81 Stoner SC, Sommi RW, Marken PA et al. Clozapine use in two full term pregnancies. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 364
- 82 Waldman MD, Safferman AZ. Pregnancy and clozapin. *Am J Psychiatry* 1993; 150 (1): 168-169

- 83 Arora M, Prahara SK. Meningocele and ankyloblepharon following in utero exposure to olanzapine. *Eur Psychiatry* 2006; 21 (5): 345-346
- 84 Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (8): 1214-1220
- 85 Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 399-403
- 86 Taylor TM, O'Toole MS, Ohlsen RI et al. Safety of quetiapine during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2003, 160: 588-589
- 87 Tenyi T, Trixler M, Keresztes Z. Quetiapine and pregnancy. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 674
- 88 Biswas PN, Wilton LV, Pearce GL et al. The pharmacovigilance of olanzapine: results of a post-marketing surveillance study on 8858 patients in England. *J Psychopharmacology* 2001; 15: 265-271
- 89 Kirchheiner J, Berghöfer A, Bolk-Weisedel D. Healthy outcome under olanzapine-treatment in a pregnant women. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 78-80
- 90 Levinson AJ, Zipursky RB. Antipsychotics and the treatment of women with psychosis. In: Steiner M, Koren G, ed. *Handbook of female psychopharmacology*. London: Martin Dunitz; 2003: 63
- 91 Malek-Ahmadi P. Olanzapine in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1294-1295
- 92 Mendhekar DN, War L, Sharma JB, et al. Olanzapine and pregnancy. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 122-123
- 93 Nagy A, Tenyi T, Lenard K et al. [Olanzapine and pregnancy]. *Orv Hetil* 2001; 142: 137-138
- 94 Neumann NU, Frasch K. Olanzapin und Schwangerschaft. *Nervenarzt* 2001; 72: 876-878
- 95 Jaiswal S, Coombs RC, Isbister GK. Paroxetine withdrawal in a neonate with historical and laboratory confirmation. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 723-724
- 96 Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1265-1271
- 97 Yogev Y, Ben-Haroush A, Kaplan B. Maternal clozapine treatment and decreased fetal heart rate variability. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 79: 259-260

- 98 Clozaril. Prescribing information. [http://www.pharma.us.novartis.com/product\(pi/pdf/Clozaril.pdf](http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/Clozaril.pdf). Accessed March 20, 2007.
- 99 Bazire S. Psychotropic Drug Directory. Salisbury, UK: Fivepin Limited; 2005: 239
- 100 Dev VJ, Krupp P. Adverse event profile and safety of clozapine. *Rev Contemp Pharmacother*. 1995; 6: 197-208
- 101 Vavrusova L, konikova M. Clozapine administration during pregnancy [in Czechoslovakian]. *Ceska Slov Psychiatr*. 1998; 94: 282.285
- 102 Nyguyen HN, Lalonde P. Clozapine and pregnancy [in French]. *Encephale*. 2002; 29: 119-124
- 103 Dickson RA, Hogg L. Pregnancy pf a patient treated with clozapine. *Psychiatrie Serv*. 1998; 49: 1081-1083
- 104 Skokel PW, Jones Wn. Infant jaundice after phenothiazine drugs for labor: an enigma. *Obstet Gynecol*. 1962; 20: 124-127
- 105 Mendhekar DN, Sharma JB, Srivastava PK, et al. Clozapine and pregnancy [letter]. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 850
- 106 Rzewuska M. Leczenie zaburzeà psychicznych (in Polish). Warszawa, Poland: PZWL; 2000
- 107 Štika L, Elisova K, Honzàkovà H, et al. Effects of drug administration in pregnancy on children's school behaviour. *Pharm Weekbl Sci*. 1990; 12: 252-255
- 108 Karakula H, Szajer K, Špila B, Gryza A, Guy A, Przywara G. Clozapine and pregnancy. A case history. *Pharmacopsychiatry*. 2004; 34: 303-304
- 109 Stoner SC, Sommi RW, Jr Marken PA, Anya L, Vaughn J. Clozapine use in two full-term pregnancies [letter]. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58: 364-365
- 110 Di Michele V, Ramenghi LA, Sabatino G. Clozapine and lorazepam administration in pregnancy [letter]. *Eur Psychiatry*. 1996; 11: 214
- 111 Yogev Y, Bem-Haroush A, Kaplan B. Maternal clozapine treatment and decreased fetal hearth rate variability. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002; 79: 259-260
- 112 Spryropoulou AC, Zrvas IM, Soldatos CR. Hip dysplasia following a case of olanzapine exposed pregnancy: a questionable association. *Arch Womens Ment Health*. 2006; 9: 219-222

- 113 Yeshayahu Y. The use of olanzapine in pregnancy and congenital cardiac and musculoskeletal abnormalities [letter]. *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 1759-1769
- 114 Littrell KH, Johnson CG, Peabody BA, Hilligoss N. Antipsychotics during pregnancy [letter]. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 1342
- 115 Vemuri MP, Rasgon NL. A case of olanzapine-induced gestational diabetes mellitus in the absence of weight gain [letter]. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68: 1989
- 116 Aichhorn W, Yadzi K, Kralovec K, et al. Olanzapine plasma concentration in a newborn. *J Psychopharmacol*. [Published online ahead of print February 28, 2008]
- 117 Friedman SH, Rosenthal MB. Treatment of perinatal delusional disorder: a case report. *Int J Psychiatry Med*. 2003; 33: 391-394
- 118 Kirchheiner J, Berghöfer A, Bolk-Weisedel D. Healthy outcome under olanzapine treatment in a pregnant woman. *Pharmacopsychiatry*. 2000; 33: 78-80
- 119 Newport J, Calamaras MR, DeVane CL, et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcome. *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 1214-1220
- 120 Goldstein DJ, Corbis LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol*. 2000; 20: 399-403
- 121 Brunel P, Vial T, Roche I et al. Suivi de 151 grossesses exposées à un traitement antidépresseur (IMAO exclus) au cours de l'organogenèse. *Thérapie* 1994; 49: 117-122
- 122 Pearson KH, Nonacs RM, Viguera AC et al. Birth outcomes following prenatal exposure to antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (8): 1284-1289
- 123 Yacobi S, Ornoy A. Is Lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2008; 45 (2): 95-106

Lebenslauf

Name: Nisha Mercedes Grünberger

Adresse: Am Waldrand 49
A-9871 Seeboden

Geburtsdatum/Ort: 11.05.1986 in Tamsweg

Staatsbürgerschaft: Österreich

Eltern: Vater: Georg Grünberger; selbstständig

Mutter: Christa Grünberger; gelernte Floristin und Meisterin

Geschwister: Bruder: Florian Grünberger; 2005 verstorben

Ausbildung:

1992 - 1996 Volksschule Seeboden

1996 - 2000 Bundesgymnasium Porcia Spittal an der Drau

2000 –2004 Oberstufenrealgymnasium Spittal an der Drau

WS 04/05 – SS 11 Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz

- 1. Diplomzeugnis: 2006
- 2. Diplomzeugnis: 2011
- 3. Diplomzeugnis: 2011

Praktika/Famulaturen:

2004: Stationspraktikum: Endokrinologie; 3 Wochen; LKH Graz
2005: Pflegepraktikum: 4 Wochen; Alters- und Pflegeheim am Odilien-Institut Graz
2007: Famulatur: Chirurgie; 2 Wochen; Privatklinik Villach
2008: Famulatur: Innere Medizin; 2 Wochen; Klinikum Husum Deutschland
2009: Famulatur: Psychiatrie; 2 Wochen LKH Graz
2009: Famulatur: Innere/Kardiologie; 4 Wochen; Universitätsspital Zürich
2010: Famulatur: TCM. 4 Wochen, Fudan University, Shanghai

Praktisches Jahr:

2011: Praktisches Jahr: 3 Wochen: Kinderklinik Dritter Orden Passau
2011: Praktisches Jahr: Chirurgie; 6 Wochen; Klinikum Passau
2011: Praktisches Jahr: Neurologie: 6 Wochen; Concord Repatriation General Hospital
2011: Praktisches Jahr: Allgemeinfamulatur beim Praktischen Arzt; 4 Wochen