

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Zentrum der Psychischen Gesundheit  
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik  
Direktor: Prof. Dr. Andreas Reif

**Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit:  
Medikamentenspiegel in der Muttermilch und kindliche Entwicklung**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Katharina Preis

aus Offenbach am Main

Frankfurt am Main, 2020

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem  
Referentin: Prof. Dr. med. Sarah Kittel-Schneider  
Korreferent/in: Prof. Dr. med. Christine M. Freitag

Tag der mündlichen Prüfung: 26.01.2021

## Inhaltverzeichnis

1	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	- 5 -
2	Abkürzungsverzeichnis .....	- 7 -
3	Abstract .....	- 9 -
3.1	Englische Version .....	- 9 -
3.2	Deutsche Version.....	- 12 -
4	Einleitung .....	- 15 -
4.1	Psychische Erkrankungen in der Schwangerschaft und Stillzeit.....	- 15 -
4.2	Psychopharmakotherapie: Klassifikationen und gängigste Vertreter.....	- 17 -
4.2.1	Antidepressiva .....	- 18 -
4.2.2	Antipsychotika.....	- 20 -
4.2.3	Stimmungsstabilisierer .....	- 21 -
4.3	Medikamentöse Therapie der psychischen Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit und deren Nebenwirkungen.....	- 22 -
4.4	Aktuelle Empfehlungen laut dem Institut für Pharmakovigilanz und Beratungszentrum für Embryonaltoxizität.....	- 26 -
4.5	Die Entscheidung zum Stillen.....	- 27 -
4.6	Psychopharmaka und Muttermilch .....	- 28 -
4.7	Klinische Relevanz der Studie .....	- 30 -
4.8	Fragen und Ziele der Studie.....	- 31 -
4.9	Studienablauf .....	- 32 -
5	Methoden.....	- 33 -
5.1	Studiendesign, Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	- 33 -
5.2	Versuchsaufbau.....	- 33 -
5.3	Berechnungen der Verhältnisse der Muttermilchkonzentrationen .....	- 38 -
5.4	Statistische Analyse .....	- 39 -
5.5	Datenschutz.....	- 39 -
6	Ergebnisse .....	- 41 -

6.1	Erläuterung der Ergebnisse inklusive Tabellen und Abbildungen .....	- 41 -
6.1.1	Prospektiver Teil der Studie und Therapeutisches Drug Monitoring.....	- 41 -
6.1.2	Retrospektiver Teil der Studie.....	- 53 -
6.1.3	Demographische Daten aus prospektivem und retrospektivem Projekt....	- 54 -
6.1.4	Geburt und Entwicklung der Kinder .....	- 55 -
7	Diskussion .....	- 62 -
7.1	Diskussion der Ergebnisse/Ziele der Studie und Vergleich.....	- 62 -
7.2	Limitationen der Studie und Ausblick.....	- 75 -
8	Fazit und Empfehlungen .....	- 78 -
9	Schriftliche Erklärung .....	- 82 -
10	Referenzen.....	- 83 -

# 1 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten des prospektiven Projektes.....	- 41 -
Tabelle 2: Einteilung der Medikamente in niedrig-, normal- und hochdosiert .....	- 42 -
Tabelle 3: Übersicht aller gemessener Werte für T1 im Serum sowie T1, T5 und T6 in der Muttermilch sortiert nach Medikamentengruppen .....	- 50 -
Tabelle 4 a-h: C/D-Ratios in Serum und MM und M/P-Ratio jeweils für die unterschiedlichen Medikamente .....	- 51 -
Tabelle 5: Demographische Daten des retrospektiven Unterprojektes .....	- 53 -
Tabelle 6: Verteilung der eingenommenen Medikamente in der Schwangerschaft .....	- 55 -
Tabelle 7: Aufteilung der Dosierungen der während der Schwangerschaft eingenommenen Medikamente .....	- 56 -
Tabelle 8: Werte der in der Schwangerschaft exponierten Neugeborenen bei Geburt ...	- 58 -
Tabelle 9: Auffälligkeiten bei in der Schwangerschaft exponierten Neugeborenen .....	- 60 -
Abbildung 1: Korrelation zwischen SSRI Medikamentenspiegel im Serum und in der Muttermilch 12/24h nach Einnahme; n = 9; T1 = Talspiegel (nach 12/24h), SSRI: Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren .....	- 44 -
Abbildung 2: Korrelation zwischen SSRI Medikamentenspiegel im Serum und in der Muttermilch 12/24h nach Einnahme ohne "Ausreißer"-Werte; n = 7; T1 = Talspiegel (nach 12/24h), SSRI: Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren .....	- 45 -
Abbildung 3: Korrelation zwischen Medikamentenspiegel im Serum und in der Muttermilch bei trizyklischen Antidepressiva 12/24h nach Einnahme; n = 4; T1 = Talspiegel (nach 12/24h) .....	- 45 -
Abbildung 4: Korrelation zwischen Medikamentenspiegel im Serum und in der MM bei Venlafaxin 12/24h nach Einnahme; n = 2; T1 = Talspiegel (nach 12/24h) .....	- 46 -
Abbildung 5: Korrelation zwischen Medikamentenspiegel im Serum und in der MM bei Mirtazapin 12/24h nach Einnahme; n = 3; T1 = Talspiegel (nach 12/24h).....	- 46 -
Abbildung 6: Mirtazapin-Konzentrationen in der Muttermilch im zeitlichen Verlauf in ng/ml; n = 3 .....	- 47 -

Abbildung 7: Escitalopram-Konzentrationen in der Muttermilch im zeitlichen Verlauf in ng/ml; n = 5 .....	- 48 -
Abbildung 8: Sertralin-Konzentrationen in der Muttermilch im zeitlichen Verlauf in ng/ml; n = 5 .....	- 48 -
Abbildung 9: Sertralin-Konzentrationen in der Muttermilch im zeitlichen Verlauf ohne "Ausreißer-Werte" in ng/ml; n = 3 .....	- 48 -
Abbildung 10: Venlafaxin-Konzentrationen in der Muttermilch im zeitlichen Verlauf in ng/ml; n = 4 .....	- 49 -
Abbildung 11: Amitriptylin-Konzentrationen in der Muttermilch im zeitlichen Verlauf in ng/ml; n = 2 .....	- 49 -

## 2 Abkürzungsverzeichnis

AAP .....	American Academy of Pediatrics
ADHS .....	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AID .....	absolute infant dose
APGAR.....	Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration
ASD .....	Autism spectrum disorder
AUDIT.....	Alcohol Use Disorders Identification Test
BE.....	Base Excess
BMI.....	Body Mass Index
C/D .....	concentration-by-dose-ratio
cm .....	centimeter
d... ..	Tag
g... ..	gramm
h... ..	Stunde(n)
HPLC.....	high performance liquid chromatography
ICD 10 .....	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICD F .....	Internationale Klassifikation psychischer Störungen
kg .....	kilogramm
l... ..	liter
LGA .....	large for gestational age
M/P .....	milk-to-plasma-ratio
MADRS .....	Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale
mg.....	milligramm
ml.....	milliliter
MM.....	Muttermilch
mmol.....	millimol
n... ..	Anzahl der Merkmalsausprägungen
ng .....	nanogramm
p... ..	Statistische Irrtumswahrscheinlichkeit
PANSS.....	Positive and Negative Syndrome Scale

PCO-Syndrom ..... Polycystisches Ovarial-Syndrom  
PPHN ..... Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen  
PTBS ..... Posttraumatische Belastungsstörung  
QIDS ..... Quick Inventory of Depressive Symptomatology  
REM ..... rapid eye movement  
RID ..... relative infant dose  
SGA ..... small for gestational age  
SPSS ..... Statistik- und Analyse-Software der Firma IBM  
SSNRI ..... Selektiver Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor  
SSRI ..... Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor  
SSW ..... Schwangerschaftswochen  
TDM ..... Therapeutic Drug Monitoring  
WHO ..... World Health Organization  
YMRS ..... Young Mania Rating Scale

### 3 Abstract

#### 3.1 Englische Version

**Background:** Regarding the safety of psychopharmacological drugs in pregnancy, up to date, there are several studies showing that various antidepressants and antipsychotics can be considered safe in early pregnancy regarding the risk of malformation. However, data about the safety of psychotropic medication in breastfeeding is sparse. Most women would like to breastfeed their baby but also want to be sure that they do not harm their children.

**Objectives:** We aimed to determine if there is a correlation between daily dosage, serum and breastmilk concentration of psychopharmacological drugs. Furthermore we investigated if there is a general rule for the variation over time in breastmilk concentration of psychopharmacological drugs.

In addition we wanted to examine the influence of drug exposure during the pregnancy and/or breastfeeding on the development of the children in the first year of life.

**Methods:** We determined therapeutic drug levels parallel in serum and breastmilk at different time points to point out when the lowest and highest concentration of the medication can be measured. Thus, besides the trough level after 12 h or 24 h (T1), also samples 4 h (T5) and 8 h (T6) after taking the medication were collected and also directly after taking the medication (T2), 1 h after T2 (T3) and while breastfeeding the next time (T4). Measurements were determined by an isocratic reversed-phase high performance liquid chromatography in the TDM lab of the Centre of Mental Health, University Hospital Würzburg. We recruited 25 patients that were treated in the specialized outpatient clinic for psychiatric disorders in childbearing and postpartum period of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Medicine, University Hospital of Frankfurt. 68% of the patients were already taking the medication during pregnancy. The patients suffered from major depression (n = 15), bipolar disorder (n = 2), schizoaffective disorder (n = 2), anxiety disorder (n = 4) and obsessive compulsive disorder (n = 2). The spectrum of antidepressants and mood stabilizers ranged from amitriptyline/nortriptyline, clomipramine/ N-desmethyl-clomipramine, mirtazapine, escitalopram, citalopram, sertraline, venlafaxine/ O-desmethyl-venlafaxine to lamotrigine and quetiapine. We additionally registered if there were hints for postnatal

problems or developmental abnormalities in children being exposed to psychopharmacological medication during pregnancy and/or breastfeeding period (data from the routine preventive medical examination for the babies during the first 12 months). In a retrospective sub-project we interviewed 14 further patients who were taking psychopharmacological drugs in pregnancy and/or breast feeding period in the past to collect more data about the child development.

**Results:** Trough serum levels and breastmilk concentration taken at the same time point were not significantly correlated when analyzing all the drugs together or single drugs separately (Spearman Rho's correlation,  $p > 0.05$ ). Also trough serum levels were not significantly correlated with breastmilk concentrations after 4 h and 8 h after intake (Spearman Rho's correlation,  $p = 0.46$ ,  $p = 0.08$ ). Daily dosage was significantly correlated with trough serum levels ( $p = 0.001$ ) but not with breastmilk levels at the same time point ( $p = 0.88$ ). Venlafaxine levels were relatively high in the breastmilk. There was great inter-individual variation of the amount of the different substances in the different time points. Clomipramine and quetiapine could not be detected or found in only very low levels in breastmilk ( $n = 2$ ,  $n = 4$ ) as well as sertraline (without outlier) and escitalopram. Quetiapine also could not be measured in one breastfed child we were able to get blood levels ( $n = 1$ ). The breastfed children did not show any adverse effects from the medication. The highest „concentration-by-dose-ratio“ (C/D) in breastmilk were computed for venlafaxine ( $n = 4$ , C/D MM = 5.11) and lamotrigine ( $n = 1$ , C/D MM 10.0) whereas clomipramine ( $n = 2$ , C/D MM = 0.0), quetiapine ( $n = 4$ , C/D MM = 0.02) and sertraline ( $n = 3$ , C/D MM = 0.03) showed the lowest quotients. We calculated the highest „milk-to-plasma-ratio“ (M/P) for mirtazapine ( $n = 3$ , M/P = 3.92) and venlafaxine ( $n = 2$ , M/P = 2.4) and the lowest for clomipramine ( $n = 2$ , M/P = 0), quetiapine ( $n = 3$ , M/P = 0.03) and sertraline ( $n = 3$ , M/P = 0.08), what means little penetration from serum into breastmilk.

**Conclusion:** Based on those data from our preliminary small-sized sample it can be concluded that there is no general rule when the lowest concentration of medication in the breastmilk can be expected due to a great inter-individual and medication dependent variance. While venlafaxine showed relatively high levels in breastmilk in our sample, the lowest levels in breastmilk were found from clomipramine and quetiapine as well as

sertraline, escitalopram and mirtazapine. Concluding from our data those medication seem to be relatively safe options for breastfeeding women. However, even if we could measure partly very high levels of the medication in breastmilk, none of the babies showed any adverse effects or delayed development.

Gathering more data will allow future analysis of subgroups of medication to draw more valid conclusions and give better recommendation to breastfeeding women.

### 3.2 Deutsche Version

**Hintergrund:** Die Einnahme vieler Antidepressiva und Antipsychotika in der frühen Schwangerschaft kann nach aktuellem Forschungsstand als sicher bezüglich des Risikos für Fehlbildungen erachtet werden. Daten hinsichtlich der Sicherheit einer Psychopharmakotherapie während der Stillperiode sind hingegen rar. Die meisten Betroffenen würden einerseits gerne ihre Kinder stillen, andererseits wollen sie aber auch sicher sein, dass sie ihrem Nachwuchs dadurch nicht schaden.

**Ziele:** Unser Ziel war es herauszufinden ob eine Korrelation zwischen der Tagesdosis der Psychopharmaka und der Medikamentenkonzentration im Serum sowie in der Muttermilch (MM) besteht. Weiterhin untersuchten wir, ob es eine allgemeingültige Regeln gibt, wie sich Muttermilchmedikamentenkonzentrationen im Tagesverlauf verhalten. Außerdem wollten wir herausfinden ob die Medikamentenexposition in der Schwangerschaft und/oder Stillperiode einen Einfluss auf die Entwicklung des Kindes in den ersten zwölf Lebensmonaten hat.

**Methoden:** Wir untersuchten therapeutische Medikamentenspiegel parallel in Serum und MM zu verschiedenen Zeitpunkten um herauszufinden wann die höchsten/niedrigsten Konzentrationen ermittelt werden konnten. Neben dem Talspiegel, nach 12 h oder 24 h (T1), sammelten wir Proben 4 h (T5) und 8 h (T6) nach der Medikamenteneinnahme sowie direkt nach der Medikamenteneinnahme (T2), 1 h nach T2 (T3) und direkt beim nächsten Stillen (T4). Die Messungen wurden im TDM Labor im Zentrum für psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Würzburg mittels isokratischer reversed-phase high performance liquid Chromatographie durchgeführt. Wir rekrutierten 25 Patientinnen, die in der ambulanten Spezialprechstunde für psychiatrische Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit behandelt wurden. 68% der Patientinnen nahmen in der Schwangerschaft schon ein Psychopharmakon ein. Die Patientinnen litten an unipolaren Depressionen (n = 15), bipolaren Störungen (n = 2), schizoaffektiven Störungen (n = 2) sowie Angst- (n = 4) und Zwangsstörungen (n = 2). Das Spektrum von Antidepressiva und Antipsychotika erstreckte sich von Amitriptylin/Nortriptylin, Clomipramin/N-Desmethyl-Clomipramin, Mirtazapin, Escitalopram, Citalopram, Sertralin, Venlafaxin/ O-Desmethyl-Venlafaxin bis hin zu

Lamotrigin und Quetiapin. Weiterhin erfassten wir ob es postnatale Auffälligkeiten sowie im Verlauf Entwicklungsauffälligkeiten bei den exponierten Kinder gab (Daten aus den routinemäßigen U-Untersuchungen der ersten 12 Lebensmonate). Um mehr Daten zur Kindesentwicklung zu sammeln, interviewten wir in einem retrospektiven Unterprojekt 14 weitere Patientinnen, die in der Vergangenheit von der Thematik betroffen waren.

**Ergebnisse:** Die parallel bestimmten Talspiegel in Serum und MM korrelierten nicht signifikant bei der Analyse aller Medikamente zusammen oder bei der Analyse der einzelnen Medikamente (Spearman Rho Korrelation,  $p > 0,05$ ). Die Talspiegel im Serum korrelierten weder signifikant mit den Muttermilchkonzentration nach 4 h (T5), noch mit denen nach 8 h (T6) (Spearman Rho Korrelation,  $p = 0,46$ ;  $p = 0,08$ ). Die Tagesdosis korrelierte signifikant mit dem Talspiegel im Serum ( $p = 0,001$ ), jedoch nicht mit den gleichzeitig bestimmten Muttermilchkonzentrationen ( $p = 0,88$ ). Die Konzentrationen von Venlafaxin in der MM fielen relativ hoch aus. Es zeigte sich eine große interindividuelle Variation der Konzentrationen der unterschiedlichen Medikamente zu verschiedenen Zeitpunkten. Clomipramin und Quetiapin konnten gar nicht oder nur in sehr niedrigen Konzentrationen in der MM gemessen werden ( $n = 2$ ,  $n = 4$ ) wie auch Sertralin (ohne Ausreißer-Werte) und Escitalopram. Auch konnte Quetiapin nicht im Serum eines gestillten Kindes nachgewiesen werden, bei dem wir Blutproben gewinnen konnten ( $n = 1$ ). Keines der gestillten Kinder zeigte negative Auswirkungen aufgrund der Medikation. Die höchste „concentration-by-dose-ratio“ (C/D) in der MM wurden für Venlafaxin ( $n = 4$ , C/D MM = 5,11) und Lamotrigin ( $n = 1$ , C/D MM = 10,0) errechnet, während Clomipramin ( $n = 2$ , C/D MM = 0,0), Quetiapin ( $n = 4$ , C/D MM = 0,02) und Sertralin ( $n = 3$ , C/D MM = 0,03) die niedrigsten Quotienten zeigten. Wir kalkultierten die höchste „milk-to-plasma-ratio“ (M/P) für Mirtazapin ( $n = 3$ , M/P = 3,92) und Venlafaxin ( $n = 2$ , M/P = 2,4) sowie die niedrigsten für Clomipramin ( $n = 2$ , M/P = 0), Quetiapin ( $n = 3$ , M/P = 0,03) und Sertralin ( $n = 3$ , M/P = 0,08), was für ein niedriges Eindringungsvermögen vom Serum in die MM spricht.

**Fazit:** Aufgrund großer interindividueller und medikamentenabhängiger Variationen kann basierend auf den Daten unserer kleinen Stichprobe keine allgemeingültige Regel aufgestellt werden, zu welchem Zeitpunkt die höchste/niedrigste Konzentration in der MM zu erwarten ist. Während Venlafaxin relativ hohe Werte in der MM zeigte, wurden niedrige

Konzentrationen bei Clomipramin und Quetiapin sowie bei Mirtazapin, Sertralin und Escitalopram gemessen. Basierend auf unseren Daten erscheinen diese Medikamente relativ sichere Optionen für stillende Frauen zu sein. Auch wenn teilweise eher hohe Medikamentenkonzentrationen in der MM gemessen wurden, zeigte keines der gestillten Kinder eine Nebenwirkung oder Entwicklungsverzögerung. Das Sammeln weiterer Daten wird zukünftig eine bessere Analyse der Subgruppen ermöglichen um validere Auswertungen zu machen und den Betroffenen bessere Empfehlungen geben zu können.

## 4 Einleitung

### 4.1 Psychische Erkrankungen in der Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft und in der Stillzeit leiden bis zu 10% der Frauen an Depressionen und/oder Angststörungen. <sup>1</sup> Als Konsequenz einer peripartalen Depression oder einer anderen psychischen Erkrankung kann unter anderem das Verhältnis und die Interaktion von der Mutter zu ihrem Kind gestört sein. Dies kann auch auf längere Sicht negative Auswirkungen auf das Kind haben beispielsweise Defizite in der kognitiven und sozialen Entwicklung. <sup>2,3</sup> Bei schwer betroffenen Patientinnen kann die Depression dazu führen, dass sie nicht mehr dazu in der Lage sind eigenständig für ihr Kind zu sorgen.

Bei Depressionen, die schon während der Schwangerschaft bestehen, gibt es Hinweise darauf, dass es zu Schwangerschaftskomplikationen, wie einem niedrigen Geburtsgewicht und Frühgeburtslichkeit, kommen könnte, was möglicherweise auf den mütterlichen Stress und einen damit verbundenen erhöhten Cortisolspiegel zurückzuführen sein könnte. <sup>4</sup>

Eine gut ausbalancierte Behandlung von mütterlichen Depressionen in der Schwangerschaft wiederum scheint das Risiko von späteren postpartalen Depression zu reduzieren. <sup>5</sup>

Auffällig ist, dass ein höherer sozioökonomischer Status der werdenden Mütter es laut Studien wahrscheinlicher macht, dass sie wegen ihren Depressionen in der Schwangerschaft einen Psychiater aufsuchen. <sup>6</sup> Sie werden somit auch häufiger während der Schwangerschaft mit Antidepressiva, insbesondere mit Selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), behandelt. <sup>5</sup> Frauen mit niedrigerem sozioökonomischen Status fragen hingegen eher ihre Familie oder einen Allgemeinmediziner um Rat. <sup>5,6</sup> Weiterhin scheinen Frauen mit höherem Bildungsabschluss an schwereren Depressionen zu leiden als werdende Mütter mit niedrigerem Abschluss. <sup>5</sup> Eine Begründung hierfür ist eine größere Vergegenwärtigung und Reflexion der Erkrankung und daraus folgenden Konsequenzen bei den betroffenen Frauen mit höherem Bildungsabschluss. <sup>5</sup>

Nicht nur die Depression, sondern auch die relativ häufige bipolare Störung mit einer Lebenszeitprävalenz von circa 2% <sup>7,8</sup> sowie schizophrene Psychosen und schizoaffektive Störungen können insbesondere postpartal exazerbieren. <sup>9,10</sup> In Studien über die bipolare

Störung hatte sich eine Gesamtrückfallquote in der Schwangerschaft von bis zu 71% bei behandelten und unbehandelten Patientinnen gezeigt.<sup>11</sup> Weiterhin wurde in dieser Studie deutlich, dass das Rückfallrisiko in der Schwangerschaft bei bipolaren Patientinnen um ein Zweifaches größer und die verstrichene Zeit bis zum Rückfall um ein Vierfaches kürzer war, wenn sie ihre Medikation mit Stimmungsstabilisierern unterbrochen hatten.<sup>11</sup> Die meisten Rückfälle bestanden hierbei aus depressiven oder gemischten Episoden. Eine weitere 2011 veröffentlichte Studie, die 1162 bipolare Patientinnen einschloss, ermittelte, dass 23% der Patientinnen während der Schwangerschaft an Episoden ihrer Grunderkrankung litten, während 52% postpartal erneute Episoden zeigten.<sup>12</sup> Auch hier waren die Rückfallquoten in der Schwangerschaft bei Patientinnen, die ihre medikamentöse Behandlung unterbrachen, mehr als doppelt so hoch als bei Patientinnen, die ihre Medikation fortführten.<sup>11-13</sup> Eine weitere 2016 veröffentlichte Studie berechnete postpartale Rückfallquoten von insgesamt 35% für an bipolaren Störungen und postpartalen Psychosen erkrankte Patientinnen.<sup>14</sup> Die Rückfallquoten der Patientinnen, die in der Schwangerschaft ihre Medikation unterbrochen hatten, waren ebenfalls signifikant höher.<sup>14</sup>

Um dieser Dekompensation vorzubeugen ist es wichtig nach ausführlicher Risiko-/Nutzenabwägung entweder die stimmungsstabilisierende Medikation während der Schwangerschaft beizubehalten oder, falls die Medikation im Zuge der Schwangerschaft unterbrochen wurde, diese zügig nach der Entbindung wieder anzusetzen.<sup>9</sup>

Bei Patientinnen, die an Schizophrenie mit einer Lebenszeitprävalenz von circa 1%<sup>13,15</sup> oder an Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis erkrankt sind, scheint eine Unterbrechung der Medikation in der Schwangerschaft und Stillzeit ebenso ein großes Risiko für die Sicherheit des Neugeborenen zu sein. Dies ist darin begründet, dass es bei einer Unterbrechung der Medikation ebenfalls zu Rückfällen der Erkrankungen in der Schwangerschaft sowie postpartal kommt, was wiederum negative Auswirkungen auf das Kind haben kann, beispielsweise durch eine beeinträchtigte Interaktion zwischen Mutter und Kind.<sup>10</sup> Eine längerfristig bis lebenslange Rückfallprophylaxe ist bei diesen Erkrankungen erforderlich.<sup>15</sup> Ein 1995 veröffentlichter Review-Artikel stellte fest, dass an Schizophrenie erkrankte Patienten, die ihre Medikation unterbrachen, eine Rückfallquote von 53%

innerhalb von zehn Monaten aufzeigten, während Patienten, die ihre Medikation forstetzen, nur zu 16% rückfällig wurden.<sup>16</sup>

Die mit einer 12-Monate-Prävalenz von 15,3% in Deutschland häufig auftretenden Angststörungen<sup>17</sup> sowie Zwangsstörungen (12-Monate-Prävalenz von 3,6% in Deutschland<sup>17</sup>) exazerbieren ebenfalls vermehrt peripartal. Auch wenn die Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse peripartal für Anxiolyse, gesteigerte Gelassenheit und gedämpfte Stressreaktionen im mütterlichen Körper sorgen sollte, gibt es einen signifikanten Prozentsatz von Frauen, die insbesondere bei Stress eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber Angst- und Stimmungserkrankungen zeigen.<sup>18,19</sup> So wird der Anteil der postpartalen Angststörungen teilweise mit 5-12% angegeben, teilweise jedoch mit mehr als 20-25% diskutiert, da man davon ausgeht, dass postpartale Angststörungen unterdiagnostiziert werden und der Prozentsatz der Betroffenen, durch die Belastungen rund um die Geburt herum, deutlich höher ausfallen muss als der in der Allgemeinbevölkerung.<sup>19</sup> Der Prozentanteil der an postpartalen Zwangsstörung leidenden Frauen wird in einigen Studien mit 4-9% angegeben.<sup>20,21</sup>

Ein weiteres wichtiges Thema sind posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS) bei Frauen, die entweder eine bestehende PTBS haben, die während des Geburtsvorganges retraumatisiert werden kann, oder auch Frauen, welche die Geburt an sich als traumatisch erleben.<sup>22,23</sup> Diese Erkrankungsgruppe wird allerdings in der vorliegenden Arbeit nicht betrachtet, da eine PTBS nicht primär medikamentös behandelt wird. Daher befanden sich keine Patientinnen mit der Diagnose einer PTBS in unserer Stichprobe.

#### 4.2 Psychopharmakotherapie: Klassifikationen und gängigste Vertreter

Psychopharmaka lassen sich anhand ihrer gewünschten therapeutischen Effekte in verschiedene Klassen einteilen. Andere Einteilungen, welche zum Beispiel eher die Rezeptorprofile berücksichtigen, haben sich bisher im klinischen Routinegebrauch noch nicht durchsetzen können (wie das Neuroscience-based nomenclature project der ECNP, [www.nbn2.org](http://www.nbn2.org)).

In unserer Studie analysierten wir Antidepressiva, Antipsychotika sowie Stimmungsstabilisierer.

Psychopharmaka verdanken ihre Effekte vor allem ihren Auswirkungen auf das Neurotransmittersystem im zentralen Nervensystem. Die meisten Effekte werden im synaptischen Spalt beobachtet beispielsweise durch Hemmung der Wiederaufnahme von Neurotransmittern oder durch Interaktion mit Rezeptoren.<sup>24</sup>

#### 4.2.1 Antidepressiva

Antidepressiva haben neben ihrer stimmungsaufhellenden Funktion noch andere Anwendungsgebiete wie beispielsweise die Therapie bei chronischen Schmerzen, Schlafstörungen sowie Angst-, Panik- und Zwangsstörungen.<sup>25,26</sup>

Die Einteilung von Antidepressiva erfolgt nach dem primären Angriffspunkt im zentralen Nervensystem.<sup>27</sup>

Das Wirkungsprinzip von Antidepressiva beruht unter anderem auf den Serotonin- und Noradrenalin-Hypothesen der Depression, die bereits 1960 postuliert wurden.<sup>28,29</sup> Man ging davon aus, dass ein Mangel der beiden Neurotransmitter besteht beziehungsweise eine verminderte Aktivität der durch die Neurotransmitter erregten Neurone. Dem versucht man beispielsweise durch Wiederaufnahmehemmer entgegen zu wirken. Natürlich ist mittlerweile klar, dass noch zahlreiche andere Mechanismen bei der mittel- und längerfristigen Wirkung von Antidepressiva beteiligt sind, wie beispielsweise die Ausschüttung des in der Depression reduzierten brain derived neurotrophic factor (BDNF), der möglicherweise Synapsenneu- und umbildung anregt.<sup>30</sup>

##### 4.2.1.1 Trizyklische Antidepressiva

Die ältesten Antidepressiva gehören zu dieser Klasse. Ihren Namen verdanken sie ihrer chemischen Struktur, die aus drei Ringen besteht. Die trizyklischen Antidepressiva wirken durch unselektive Hemmung der Wiederaufnahme von unterschiedlichen Neurotransmittern (Serotonin, Noradrenalin und Dopamin) und Interaktion mit Histamin-H1-Rezeptoren, alpha-Adrenozeptoren und muscarinergen Acetylcholin-Rezeptoren.<sup>24</sup> Dies führt zu einer

guten antidepressiven Wirksamkeit, aber auch zahlreichen Nebenwirkungen insbesondere anticholinergischer Art. Deswegen gelten die trizyklischen Antidepressiva nach Entdeckung der selektiven Aufnahmehemmer nicht mehr als Mittel der ersten Wahl.

Die gängigsten Vertreter sind Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin und Nortriptylin.<sup>24</sup>

#### *4.2.1.2 Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI)*

Die SSRI gehören zu einer neueren Gruppe der Antidepressiva und werden mittlerweile am häufigsten eingesetzt. Ihr Wirkmechanismus besteht in der selektiven Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme in die Präsynapse.<sup>24</sup> Hierdurch erhöht sich die Konzentration von Serotonin im synaptischen Spalt. Aufgrund ihrer selektiven Wirkungsweise, die nicht in andere Neurotransmittersysteme eingreift, weisen sie weniger Nebenwirkungen und Toxizität auf als beispielsweise trizyklische Antidepressiva.<sup>24,27</sup>

Zu den gängigsten Vertretern dieser Gruppe gehören Sertralin, Citalopram, Escitalopram, Paroxetin und Fluoxetin.<sup>24,27</sup>

#### *4.2.1.3 Selektive Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SSNRI)*

Die SSNRI hemmen nicht nur selektiv die Serotoninaufnahme in die Präsynapse, sondern ebenfalls die Noradrenalin-Aufnahme. Der bekannteste und auch in unserer Studie häufig verwendete Vertreter dieser Gruppe ist Venlafaxin, desweiteren ist Duloxetin recht häufig in Gebrauch.<sup>24</sup>

#### *4.2.1.4 Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva/ tetrazyklische Antidepressiva*

Die Wirkweise dieser Medikamentengruppe, zu dessen bekanntesten Vertretern Mirtazapin und Mianserin gehören, beruht auf dem Antagonisieren präsynaptischer Auto-Rezeptoren des Alpha-2-Adrenozeptortyps. Hierdurch wird Noradrenalin vermehrt aus der Präsynapse ausgeschüttet. Weiterhin antagonisieren sie spezifische Serotonin-Rezeptoren und Histamin-Rezeptoren, was eine zusätzlich sedierende Wirkung zur Folge hat.<sup>24</sup>

#### 4.2.2 Antipsychotika

Antipsychotika, auch historisch „Neuroleptika“ genannt, wirken vor allem Wahn und Halluzinationen entgegen. Generell hemmen Antipsychotika die psychische Erregbarkeit, führen zur Distanzierung von wahnhaften Inhalten und haben zum Teil eine sedierende und vegetativ dämpfende Wirkung.<sup>24</sup> So werden sie beispielsweise bei schizophrenen Psychosen, schizoaffektiven Psychosen und bei manischen Episoden bipolarer Störungen sowie auch zur Stimmungsstabilisierung bei bipolaren Störungen eingesetzt. Die so genannten niedrig potenten Antipsychotika wie beispielsweise Melperon, Pipamperon und Promethazin (siehe auch unten) werden sehr gängig wegen ihrer sedierenden Wirkung als Hypnotika und Beruhigungsmittel eingesetzt bei Schlafstörungen und Anspannungszuständen sowie deliranten Zustandsbildern.

Man kann die Antipsychotika zum einen nach ihrer antipsychotischen Potenz einteilen (schwach potent bis sehr stark potent) oder in typische/klassische und atypische Antipsychotika. Die Übergänge zwischen typischen und atypischen Antipsychotika sind fließend.<sup>24</sup> Ihre Wirkweise wird durch die Dopaminhypothese bei Schizophrenie erklärt.<sup>31</sup> Die Hypothese geht, vereinfacht erklärt, davon aus, dass bei Schizophrenie eine übermäßige Aktivität von Dopamin vorliegt, die durch Antipsychotika, die diverse Rezeptoren antagonisieren (D1-, D2-, 5HT2-, M1-, H1-),<sup>24,32</sup> gehemmt wird. Heutzutage weiß man, dass dies nur ein sehr vereinfachtes Bild ist und weitere Mechanismen eine wichtige Rolle spielen wie zum Beispiel eine dysregulierte glutamaterge Signalübertragung.<sup>32,33</sup>

Die typischen Antipsychotika verursachen häufig das extrapyramidale Syndrom,<sup>34</sup> eine Nebenwirkung, bei der es zu parkinsonoiden Bewegungsstörungen kommt. Umso höher die anti-dopaminerge Wirksamkeit der Medikamente ist, desto häufiger kommt es zu diesen extrapyramidalen Störungen.<sup>34</sup> Die bekanntesten Vertreter der typischen Antipsychotika sind Chlorpromazin, Chlorprothixen, Benperidol, Promazin, Reserpin und Haloperidol.

Die atypischen Neuroleptika hingegen weisen diese Nebenwirkung nicht bzw. in geringerem Maße auf,<sup>34</sup> dafür kommt es bei diesen vermehrt zu metabolischen Nebenwirkungen.<sup>35,36</sup> Hierzu gehören Clozapin als bekanntester Vertreter, aber auch Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Aripiprazol und Zotepin.

Die atypischen, neueren Antipsychotika haben einen breiteren Anwendungsbereich (auch affektive Störungen, geriatrische Krankheitsbilder wie Demenz und Aggression u.v.m.) werden jedoch häufig noch „off-label“ eingesetzt.<sup>36-39</sup> So wird beispielsweise Quetiapin zur Schlafförderung eingesetzt wegen der sedierenden Effekte durch Antagonisieren des H1- und des 5HT2-Rezeptors.<sup>40</sup>

Weiterhin werden die atypischen Antipsychotika zur Augmentation bei therapieresistenten Depressionen verwendet. Quetiapin ist für diese Indikation zugelassen,<sup>36</sup> „off label“ werden hierfür aufgrund der guten Datenlage auch Aripiprazol und Risperidon eingesetzt.<sup>41,42</sup> Antipsychotika wie Risperidon, Olanzapin, Quetiapin, Asenapin oder Caripiprazin sind weiterhin zur Behandlung von akuten Manien und auch zum Teil zur Prophylaxe bei bipolaren Störungen zugelassen.<sup>36,43,44</sup>

#### 4.2.3 Stimmungsstabilisierer

Stimmungsstabilisierer, auch „mood stabilizer“ genannt, sollen Rückfälle bei bipolaren Störungen verhindern. Sie werden meist langfristig als Phasenprophylaktika eingesetzt.<sup>24,27</sup> Die Stimmungsstabilisierer entfalten ihre Wirkung über multiple Mechanismen wie zum Beispiel durch Beeinflussung von Signaltransduktionssysteme, Wirkungen auf neuronale Ionenkanäle (vor allem die Antikonvulsiva), auf inhibitorische und exzitatorische Transmittersysteme sowie auf die serotonerge Neurotransmission.<sup>24</sup>

##### 4.2.3.1 Lithium

Lithium gilt als klassische Referenzsubstanz der Stimmungsstabilisierer zur Behandlung bipolar affektiver Erkrankungen.<sup>24,27</sup>

##### 4.2.3.2 Antikonvulsiva

Antikonvulsiva sind ursprünglich antiepileptisch wirksame Substanzen, die aber auch antimanische und phasenprophylaktische Wirkung haben. Als Stimmungsstabilisierer bei

bipolaren Störungen werden insbesondere Valproinsäure, Lamotrigin und Carbamazepin eingesetzt.<sup>24,27,36</sup>

#### 4.2.3.3 Antipsychotika

Die neueren, atypischen Antipsychotika insbesondere Quetiapin sind ebenfalls als Stimmungsstabilisierer zugelassen. So kann Quetiapin zur akuten Behandlung aller Phasen der bipolaren Störung sowie zu deren Prophylaxe eingesetzt werden.<sup>36</sup>

### 4.3 Medikamentöse Therapie der psychischen Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit und deren Nebenwirkungen

Aufgrund einer potentiell auftretenden, ungeplanten Schwangerschaft, und auch damit wegen eines Kinderwunsches die bestehende und wirksame Medikation nicht gewechselt werden muss, sollte man grundsätzlich schon bei der Einstellung einer psychopharmakologischen Medikation bei jungen, gebärfähigen Frauen darauf achten, dass keine Substanzen mit einem hohen Risiko für Embryotoxizität verabreicht werden.

Zu den potentiellen Risiken bei der Einnahme von Antipsychotika und Antidepressiva in der Frühschwangerschaft (im ersten Trimenon) gehören vor allem Fehlbildungen, insbesondere kardialer Natur.<sup>45-47</sup> Nach heutigem Wissensstand gibt es einige Psychopharmaka, Antidepressiva wie auch Antipsychotika, die, wenn sie während der frühen Schwangerschaft eingenommen werden, als unbedenklich für das Neugeborene gelten hinsichtlich des Risikos für Fehlbildungen.<sup>45-47</sup>

Eine Meta-Analyse von 2018, die sich mit dem Einsatz von Antidepressiva aus der Gruppe der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) in der Schwangerschaft beschäftigte und etwa 9 Millionen Geburten einschloß, ließ wiederum darauf schließen, dass es grundsätzlich ein minimal erhöhtes Risiko für kongenitale und kardiale Malformationen beim Einsatz von SSRI während der Schwangerschaft gibt.<sup>48</sup> Dies war jedoch insbesondere durch Paroxetin und Fluoxetin bedingt, diese beiden sollten eher nicht in der Schwangerschaft angewendet werden. Die anderen Vertreter der SSRI zeigten keine wesentlichen teratogenen Effekte.<sup>48</sup>

Weiterhin gibt es Hinweise, dass Antidepressiva und Antipsychotika, wenn sie während der Schwangerschaft vor allem im zweiten und dritten Trimenon eingenommen werden, ein Risiko für Schwangerschafts- oder Geburtskomplikationen (Frühgeburt und niedriges Geburtsgewicht) <sup>49</sup> mit sich bringen. Eine aktuellere Studie und eine kürzlich publizierte Meta-Analyse weisen jedoch eher darauf hin, dass die erhöhten Raten an Frühgeburten und geringem Geburtsgewicht eher mit der depressiven Erkrankung der Mutter an sich als mit der Medikation zusammen hängen könnten. <sup>50,51</sup>

Ebenso wird die Einnahme von Antidepressiva und Antipsychotika im 2. und 3. Trimenon mit postnatalen Anpassungsstörungen beim Neugeborenen assoziiert, was gut belegt ist. <sup>47,52,53</sup> Unabhängig davon welches Medikament eingenommen wurde, zeigen diese Anpassungsstörungen ein sehr ähnliches Spektrum an Symptomen. <sup>52</sup> Sie können einerseits in Form eines erhöhten Muskeltonus, einer allgemeinen Übererregbarkeit und eines Tremors auftreten. Andererseits kann es aber auch zu Trinkstörungen, Hypoglykämien, respiratorischen und gastroenterologischen Anpassungsstörungen sowie zu einem auffälligen Schlafverhalten mit vermehrten Schreckreaktionen und verlängerten REM-Schlaf-Phasen kommen. <sup>52,54</sup> Die meist milden Symptome entwickeln sich in den ersten 48 Lebensstunden, halten für gewöhnlich zwei bis sechs Tage an und sind dann im Großteil der Fälle selbstlimitierend. Da es sich um unspezifische Symptome handelt, muss man andere Diagnosen wie eine Neugeboreneninfektion oder eine neurologische Erkrankungen ausschließen. <sup>52</sup>

Das Risiko für eine solche Anpassungsstörung wird mit bis zu 2 bis 3 von 10 exponierten Kindern als relativ hoch angegeben. <sup>47,53-55</sup>

Bisher ist unklar ob es eine Korrelation zwischen dem Medikamentenspiegel im Blut der Mutter und des Vorkommens von Anpassungsstörungen gibt.

Ferner ließen einige Studien darauf schließen, dass der Einsatz von Antidepressiva in der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für Autismus-Spektrum-Störungen (ASD, autism spectrum disorder) <sup>56</sup> und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) mit sich bringt. Eine Fall-Kontroll-Studie von 2018 konnte dies widerlegen und zeigen, dass die mütterliche depressive Erkrankung an sich, unabhängig davon ob sie mit Antidepressiva

behandelt wurde, das Risiko für eine ASD erhöhen.<sup>57</sup> Ebenso bekräftigte ein Review-Artikel im "Journal of child psychology and psychiatry" 2018, dass Antidepressiva während der Schwangerschaft das Risiko für ASD und ADHS nicht wesentlich erhöhen.<sup>58</sup>

Weiterhin steht eine SSRI-Einnahme in der späten Schwangerschaft unter dem Verdacht eine persistierende pulmonale Hypertonie (PPHN) bei den Neugeborenen in geringem Maße (Odd's Ratio 1,516) zu begünstigen.<sup>59</sup>

Ferner wurden bei mit Antipsychotika exponierten Kindern transiente Entwicklungsverzögerungen beobachtet.<sup>60</sup> Diese könnten auch durch eine dysfunktionale Mutter-Kind-Interaktion bei psychisch schwer erkrankten Frauen begünstigt sein. Nach dem 3. Lebensjahr gibt es keine Unterschiede mehr bezüglich der transienten Entwicklungsverzögerungen verglichen mit nicht-exponierten Kindern.<sup>60</sup>

Ansonsten wurden bisher keine schwerwiegenden negativen Einflüsse auf die spätere Entwicklung der Kinder (über das dritte Lebensjahr hinaus) bei Psychopharmaka-Einnahme in der Schwangerschaft beschrieben, wobei die Datenlage hier noch zu spärlich ist um endgültige Schlussfolgerungen zu ziehen.<sup>60</sup>

Aufgrund dieser zahlreichen und viel diskutierten Nebenwirkungen beziehungsweise potentiell negativen Effekte herrscht Unsicherheit auf diesem Gebiet. Allerdings gibt es auch nur wenige Studien, deren Studiendesign klären, welche negativen Effekte tatsächlich der Medikation zuzuschreiben sind und welche der möglicherweise insuffizient behandelten psychischen Erkrankung der Mutter. Antidepressiva und Antipsychotika werden daher aktuell nur nach individueller Risiko- und Nutzenabwägung bei Schwangeren und Stillenden eingesetzt. Molenaar und Kollegen untersuchten und verglichen in einem internationalen Review-Artikel die unterschiedlichen Leitlinien zum Thema „Behandlung von perinatalen Depressionen mit Antidepressiva“.<sup>61</sup> Von 16 Leitlinien empfehlen vier die Einnahme von Antidepressiva während der Schwangerschaft fortzusetzen. Fünf Leitlinien geben keine spezifische Empfehlung dazu ab, ob die Einnahme fortgeführt oder unterbrochen werden sollte. Beim Auftreten von neuen Episoden stimmen die Leitlinien jedoch überein, dass in der Schwangerschaft wie auch postpartal eine Psychotherapie als initiale Behandlung von

milden bis moderaten Depressionen erfolgen sollte sowie eine Therapie mit Antidepressiva bei schweren Depressionen. Präferiert wird hier Sertralin als Mittel der Wahl, Paroxetin sollte hingegen nicht bei Rückfällen neu angesetzt werden. Jedoch wird in drei Leitlinien davon abgeraten bei einer bestehenden Psychopharmakotherapie zu einem anderen Antidepressivum zu wechseln. Grundsätzlich wird bei einer Antidepressiva-Einnahme der Mutter eine Beobachtung des Neugeborenen in allen Leitlinien empfohlen sowie zum Stillen ermutigt.<sup>61</sup>

Dieser Review-Artikel verdeutlicht, dass es noch keinen einheitlichen Konsens in der Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit gibt.

Ähnlich verhält es sich bei psychisch erkrankten Patientinnen in der Stillzeit, die von einer Psychopharmakaeinnahme profitieren würden. Bezüglich der Sicherheit der Psychopharmakotherapie bei Müttern in der Stillzeit ist die Datenlage wesentlich spärlicher als in der Schwangerschaft.<sup>62,63</sup>

Es gibt verschiedene Antidepressiva, die als unbedenklich für das gestillte Kind gelten,<sup>62</sup> allerdings gibt es nur wenige veröffentlichte Studien, in denen Medikamentenspiegeln im Blut der Säuglinge oder in der Muttermilch gemessen wurden.<sup>63-65</sup>

Ebenfalls können Antipsychotika, welche bei schizophreniformen Erkrankungen oder bipolaren Störungen eingesetzt werden, von stillenden Frauen unter Beobachtung des Kindes eingenommen werden. Auch hier ist die Datenlage recht karg.<sup>65,66</sup>

Bei all diesen Studien sollte bedacht werden, dass es viele Risikofaktoren für Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen sowie für spätere Entwicklungsstörungen der Kinder gibt, die oftmals nicht in die Studien mit einbezogen werden beispielsweise Nikotin-, Alkohol- und illegaler Drogenkonsum, BMI der Mutter, somatische Komorbiditäten, genetische Faktoren und nicht zuletzt die psychische Erkrankung der Mutter selbst.<sup>67</sup>

Weiterhin muss beachtet werden, dass es aus ethischen Gründen keine randomisierten-kontrollierten Doppelblind-Studien im Bereich Psychopharmakologie und Schwangerschaft gibt.

#### 4.4 Aktuelle Empfehlungen laut dem Institut für Pharmakovigilanz und Beratungszentrum für Embryonaltoxizität

Die Website [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de) stellt eine von Ärzten und Patienten häufig genutzte und anerkannte Quelle für Informationen über Medikamenteneinnahme und deren Verträglichkeit in der Schwangerschaft und Stillzeit dar. Sie wird vom Institut für Pharmakovigilanz und Beratungszentrum für Embryonaltoxizität der Charité-Universitätsmedizin in Berlin betrieben. Die Angaben zu den Medikamenten beruhen laut Homepage auf aktuellen wissenschaftlichen Daten, stimmen aber nicht immer mit den Informationen überein, die in den Fachinformationen, auf dem Beipackzettel und in der Roten Liste zu finden sind, da, wie oben bereits beschrieben, keine kontrollierten randomisierten doppelt-verblindeten Studien mit Medikamenten bei Schwangeren und Stillenden durchgeführt werden.<sup>68</sup>

Als Antidepressiva der Wahl in der Schwangerschaft gelten laut [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de) die Selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) Sertralin und Citalopram, aber auch die trizyklischen Antidepressiva Imipramin, Amitriptylin und Nortriptylin.<sup>54</sup>

Als „akzeptabel“, jedoch nicht als Mittel der ersten Wahl während der Schwangerschaft, werden Paroxetin, Clomipramin, Venlafaxin und Mirtazapin genannt.

In der Stillzeit wiederum werden die SSRI Sertralin sowie Paroxetin empfohlen. Unter guter Beobachtung des Kindes könnten auch Citalopram, Mirtazapin und Venlafaxin sowie trizyklische Antidepressiva eingenommen werden. Bei einer depressiven Symptomatik wird weiterhin empfohlen, dass stabil eingestellte Patientinnen ihre Medikation unverändert fortsetzen sollen „um keine für Mutter und Kind bedrohlichen Krisen zu provozieren“.<sup>54,69</sup>

Zu Behandlung von schizophrenen Psychosen und bipolaren Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit ist Quetiapin das Antipsychotikum der Wahl, welches nach mittlerweile ausreichender Datenlage kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko birgt.<sup>70</sup> Auch Risperidon, Clozapin und Lamotrigin können eingenommen werden, allerdings unter engmaschigen Kontrollen. In einigen Studien konnte bei Lamotrigin-Einnahme kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko gefunden werden,<sup>71</sup> in anderen wiederum ein gering erhöhtes Risiko.<sup>72</sup> Über negative Effekte auf die kognitive Entwicklung wurde bei Lamotrigin bisher nicht

berichtet. Das Kind baut laut [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de) unter Umständen eine Lamotrigin-Plasmakonzentration auf.<sup>73</sup>

Als kontraindiziert in der Schwangerschaft, aufgrund ihrer teratogenen Auswirkungen auf das Kind, gelten Carbamazepin/Oxcarbazepin, Valproinsäure und Topiramate.<sup>71,74</sup>

Ebenso galt Lithium lange als teratogen insbesondere hinsichtlich kardialer Fehlbildungen.<sup>75</sup> Allerdings konnte kürzlich gezeigt werden, dass das Risiko für kardiale Fehlbildungen geringer ist als bisher angenommen.<sup>62,72</sup> Jedoch stieg das Risiko für kardiale Fehlbildungen umso stärker an, je höher die Lithium-Konzentration im Serum zu messen war.<sup>72</sup> Nach der Aufklärung über ein potentielles, wenn auch geringes kardiales Fehlbildungsrisiko, wird mittlerweile in den meisten Fällen davon abgeraten, Lithium bei einer geplanten Schwangerschaft abzusetzen, da sich postpartal eine Rückfallquote von knapp 70% bei bipolaren Patientinnen gezeigt hatte.<sup>11</sup> Allerdings müssen häufige Spiegelkontrollen sowie Kontrollen der Nierenretentions- und Schilddrüsenwerte erfolgen.<sup>72</sup>

#### 4.5 Die Entscheidung zum Stillen

Stillen gilt laut der WHO<sup>76</sup> und der American Academy of Pediatrics (AAP)<sup>77</sup> immer noch als Goldstandard für die Ernährung eines Säuglings. Das Stillen wird in den ersten sechs Lebensmonaten als ausschließliche Nahrungsquelle empfohlen.<sup>76,77</sup> Das liegt einerseits an den perfekt für das Kind ausbalancierten Nährstoffen, andererseits an den zahlreichen gesundheitsprotektiven Eigenschaften der Muttermilch. Die Ernährung mit Muttermilch soll das Auftreten zahlreicher Erkrankungen beispielsweise infektiöser Erkrankungen wie Atemwegsinfektionen,<sup>78,79</sup> insbesondere Otitis media,<sup>80,81</sup> Harnwegsinfektionen<sup>82</sup> und gastrointestinale Infektionen sowie das Auftreten von malignen Erkrankungen<sup>83</sup> unwahrscheinlicher machen. Weiterhin wirkt es erwiesenermaßen der späteren Entwicklung zahlreicher weiterer Erkrankungen entgegen wie Diabetes mellitus,<sup>84</sup> Übergewichtigkeit,<sup>85</sup> Asthma bronchiale und anderen Krankheiten des atopischen Formenkreises.<sup>86,87</sup> Auch die Mütter profitieren vom Stillen. So wirkt ein frühzeitiges Stillen förderlich auf die Involution des Uterus, die postpartale Gewichtsabnahme<sup>88</sup> und macht wahrscheinlich postpartale Blutungen unwahrscheinlicher.<sup>89</sup> Langfristig wirkt längeres Stillen einem metabolischen

Syndrom bei den Müttern entgegen <sup>90</sup> und wirkt protektiv gegenüber Brust- und Ovarialkarzinomen (Ovarialkarzinome vor der Menopause). <sup>91,92</sup>

Stillen gilt darüber hinaus als zuträglich für eine gute Mutter-Kind-Bindung. Ein 2008 veröffentlichter Review-Artikel konnte allerdings zeigen, dass nach aktueller Datenlage das Stillen keinen zusätzlich positiven Effekt auf die Qualität der Mutter-Kind-Bindung hat. <sup>93</sup>

In einer 2003 veröffentlichten Studie, die 533 Mütter einschloss, wurde vier Monate nach der Geburt bei stillenden Müttern eine größere Bindung beobachtet. <sup>94</sup> Dieser Effekt ist jedoch 12 Monaten nach der Geburt nicht mehr nachweisbar, was dafür spricht, dass, falls das Stillen positive Auswirkungen auf die Mutter-Kind-Bindung hat, es eher kurzfristige Effekte sind.

<sup>94</sup>

Eine weitere Hypothese postuliert, dass Bestandteile der Muttermilch die Entwicklung des Gehirns auf struktureller Ebene fördern. Tatsächlich konnte eine 2011 veröffentlichte Studie zeigen, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen der Dosis des frühen Stillens und des später gemessenen Intelligenzquotienten sowie zum Gesamtvolumen des Gehirns im Jugendalter gibt. <sup>95</sup> Die Effekte der Muttermilch wirken sich hier vor allem auf die weiße Substanz des Gehirns aus. <sup>95</sup>

#### 4.6 Psychopharmaka und Muttermilch

Die meisten Psychopharmaka sind lipidlöslich und gelangen über passive Diffusion in die Muttermilch. <sup>65</sup> Es gibt verschiedene Faktoren, die den Medikamentenspiegel in der Muttermilch beeinflussen könnten. Der wichtigste Einflussfaktor besteht in der mütterlichen Plasmakonzentration des Medikamentes und in der Interaktion der Charakteristika des Medikamentes mit den Drüsenzellen und den chemischen Eigenschaften der Muttermilch. <sup>69</sup> Wichtige Aspekte sind hierbei der pH-Wert und der Lipid-Gehalt der Muttermilch. Beide variieren im zeitlichen Verlauf postpartal (verschiedene Stadien der Laktogenese) <sup>69</sup> sowie zu verschiedenen Fütterungszeiten im Tagesverlauf.

Psychopharmaka, die schwach basisch sind, also einen höheren pH-Wert haben, akkumulieren eher in der Muttermilch und erreichen eine höhere Milch/Plasma-Relation,

während schwach saure Medikamente (niedrigerer pH-Wert) weniger in der Muttermilch zu finden sind.<sup>96</sup> Hierbei ist auch der pKa-Wert zu beachten, der den pH-Wert darstellt, an dem ein Medikament gleichmäßig ionisch und nicht-ionisch vorliegt. Hat ein Medikament einen pKa-Wert  $> 7,2$ , könnte das Medikament in der Milch „gefangen“ werden („ion-trapping“) und somit höhere Milch/Plasma-Relationen (M/P) zeigen.<sup>69</sup>

Es ist anzunehmen, dass in der Hintermilch aus der zweiten Stillhälfte mehr Lipide enthalten sind als in der Vordermilch. Somit wären in der Hintermilch höhere Medikamentenkonzentrationen der lipidlöslichen Psychopharmaka zu erwarten.<sup>65</sup> Dies bestätigte eine 1997 publizierte Studie über Medikamentenkonzentrationen von trizyklischen Antidepressiva in der Muttermilch mit separaten Spiegelbestimmungen in der Vorder- und Hintermilch.<sup>97</sup>

Weiterhin präsentieren Medikamente mit einer hohen Bindungsrate an mütterliche Plasmaproteine niedrigere Spiegel in der Muttermilch.<sup>69</sup>

Andere Faktoren, die die Medikamentenkonzentration in der Muttermilch beeinflussen könnten, sind der Gehalt von Laktose und Lysozymen in der Muttermilch, die mütterliche Ausschüttung des Hormons Prolaktin, die Serum-Albumin-Konzentration sowie die Elektrolyt-Konzentration in der Muttermilch insbesondere von Calcium und Phosphat.<sup>98</sup>

Grundsätzlich durchläuft die Laktogenese, die Produktion der Muttermilch, postpartal verschiedene Stadien, sodass die Milch zu verschiedenen Zeitpunkten unterschiedlich zusammengesetzt sein kann.<sup>69</sup> Auch variieren das Milchvolumen und die Zusammensetzung der Milchbestandteile im Tagesverlauf, so dass man beispielsweise von einem Fett-Peak in den frühen Morgenstunden spricht.<sup>69</sup>

Ein weiterer Einflussfaktor ist die orale Bioverfügbarkeit eines Medikamentes. Da die Kinder potentiell Spuren des Medikamentes der Mutter über die Muttermilch oral zu sich nehmen, kann es beispielsweise sein, dass ein Medikament mit einer niedrigen oralen Bioverfügbarkeit zwar in der Muttermilch vorhanden ist, jedoch nicht ins Serum des Babys gelangt.<sup>69</sup> Einer 2018 veröffentlichten Studie zufolge muss es jedoch noch andere Muttermilch-spezifische Mechanismen geben, die den Übergang der Medikamente in der Muttermilch beeinflussen.<sup>64</sup>

Die Medikamentenkonzentration kann weiterhin dadurch beeinflusst werden, dass viele Psychopharmaka durch die Cytochrom CYP P450-Enzyme in der Leber verstoffwechselt werden.<sup>99</sup> Die Aktivität dieser Enzyme variiert während der Reifung des Neugeborenen individuell stark, sodass auch die Medikamente unterschiedlich schnell abgebaut werden.<sup>65</sup> Ebenso ist durch die noch unreife Niere beim Neugeborenen die glomeruläre Filtrationsrate und die tubuläre Sekretion der Niere eingeschränkt wie auch die gesamte Exkretion der Niere, sodass es hierdurch bei Substanzen, die eher über die Nieren abgebaut werden, ebenfalls zu einer Akkumulation von Medikamenten und zu individuell verschiedenen Medikamentenkonzentrationen kommen könnte.<sup>65,100</sup>

Grundsätzlich wird empfohlen, dass man bei der Risikoabwägung eines Medikamentes für stillende Frauen am ehesten zu bekannten und bewährten Stoffen greift, die eine kurze Halbwertszeit, keine aktiven Metabolite, eine hohe Bindung an maternale Plasmaproteine, eine geringe orale Bioverfügbarkeit und eine niedrige Diffusionsrate in die Muttermilch, also niedrige Muttermilch/Plasma-Relationen aufweisen.<sup>65,69</sup>

Weiterhin erscheint es sinnvoll, den Zeitpunkt zu wissen, an dem die höchste Medikamentenkonzentration in der Muttermilch zu finden ist, um das Stillen und die Einnahme des Medikamentes dementsprechend zu planen, damit das Kind nicht der Höchstdosis ausgesetzt ist. Meistens wird empfohlen, die Medikation direkt nach dem Stillen einzunehmen.<sup>69</sup>

Früher und auch teilweise heute noch wird bei einer Psychopharmaka-Einnahme in der Stillzeit „pump and dump“ empfohlen, also die Muttermilch abzupumpen und zu verwerfen, oder gar der komplette Abbruch des Stillens. Von dieser Meinung ist man jedoch in Fachkreisen weitestgehend abgekommen.<sup>69</sup>

#### 4.7 Klinische Relevanz der Studie

Viele psychische Erkrankungen werden im jungen Erwachsenenalter insbesondere auch in oder nach der Schwangerschaft manifest, sodass die Zahl der mit Psychopharmaka therapierten Frauen im reproduktionsfähigen Alter immer größer wird.<sup>45,101</sup> In den Industrienationen bekommen die Frauen heutzutage in einem höheren Lebensalter ihre

Kinder,<sup>102</sup> sodass sich psychische Erkrankungen mit Ausnahme von Demenzen oft vor der Schwangerschaft manifestieren.

Für die meisten psychisch erkrankten Frauen, die auf die Einnahme von Psychopharmaka angewiesen sind, ist die Sicherheit ihres Kindes während der Schwangerschaft und Stillzeit ein wichtiges Thema. In der Schwangerschaft möchten sie ihr Kind keinen Risiken für beispielsweise Fehlbildungen oder Anpassungsstörungen aussetzen. Postpartal wollen die meisten Mütter einerseits ihr Neugeborenes stillen, um ihm die bestmögliche Versorgung zu kommen zu lassen, andererseits wollen sie aber auch sicher sein, dass sie ihrem Kind durch die gleichzeitige Medikamenteneinnahme nicht schaden.

Aus der klinischen Erfahrung wissen wir, dass die Mütter sich mehr Sicherheit durch objektive und messbare Ergebnisse wünschen.

Das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) gilt als ein verlässliches klinisches Werkzeug, mit dem man individuell für jeden Patienten die Sicherheit einer Psychopharmakotherapie auch während der Schwangerschaft und Stillzeit objektiv überwachen kann.<sup>99</sup>

Ein weiterer interessanter Aspekt, den es zu erforschen gilt, ist, in welchem zeitlichen Abstand zum Stillen die Medikamente eingenommen werden sollten, um einen möglichst geringen Spiegel in der Muttermilch zu erzielen. Bisher ist unklar, wie sich der Medikamentenspiegel in der Muttermilch nach der Einnahme des Medikamentes verhält und ob es hier überhaupt eine allgemeingültige Regel geben kann.

#### 4.8 Fragen und Ziele der Studie

1. Es sollte untersucht werden, wie sich die therapeutischen Medikamentenspiegel parallel in Serum und Muttermilch verhalten.

Ein Ziel der Studie war es herauszufinden, ob es eine Korrelation zwischen der Tagesdosis des Psychopharmakons und der Medikamentenkonzentration in Serum und Muttermilch gibt. Wir wollten hiermit untersuchen, ob gelten kann, dass höhere Tagesdosen auch zu höheren Serumspiegeln führen beziehungsweise zu höheren Spiegel in der Muttermilch. Mütter mit niedrigeren Tagesdosen könnten sich

demzufolge sicherer sein, dass bei ihnen geringere Medikamentenkonzentrationen in der Muttermilch vorliegen.

2. Desweiteren wollten wir herausarbeiten, in welchem zeitlichen Abstand zur Medikamenteneinnahme die niedrigste und wann die höchste Medikamentenkonzentration in der Muttermilch gemessen werden kann und ob hierfür eine allgemeingültige Regel ableitbar ist.
3. Eine weitere große Frage, die wir mit unserer Forschungsarbeit zumindest zum Teil beantworten wollten, war, ob die Exposition mit Psychopharmaka in der Schwangerschaft und/oder Stillzeit einen Einfluss auf die Kindesentwicklung in den ersten 12 Lebensmonaten haben kann.

#### 4.9 Studienablauf

Um diese Fragen zu beantworten, bestimmten wir prospektiv bei stillenden Frauen mit unterschiedlichen psychischen Erkrankungen und Psychopharmakotherapien parallel Medikamentenspiegel im Blut und in der Muttermilch zu verschiedenen Zeitpunkten.

Wir sammelten zudem retrospektiv Informationen von Frauen, welche bei uns in der Spezialsprechstunde für psychische Erkrankungen in der Zeit um die Geburt behandelt wurden. Sie wurden zu ihrer Medikation, zum Geburtsverlauf bzw. zu den Daten des Kindes unmittelbar nach der Entbindung befragt sowie bezüglich des Vorkommens von etwaigen Anpassungsstörungen und anderen Geburtskomplikationen als auch zu potentiellen Verzögerungen in den Meilensteinen der Entwicklung anhand der U-Untersuchungen. Diese Daten sammelten wir ebenfalls bei den Patientinnen, die prospektiv eingeschlossen wurden.

## 5 Methoden

### 5.1 Studiendesign, Einschluss- und Ausschlusskriterien

Das Studiendesign dieser Forschungsarbeit kann als naturalistische, analytische Beobachtungsstudie charakterisiert werden, die aus zwei Unterprojekten bestand. Das zentrale Element der Studie war der prospektive Teil, in dessen Mittelpunkt die Bestimmung von Medikamentenkonzentrationen in Serum und Muttermilch der Patientinnen stand. Das zweite Unterprojekt bestand aus einer retrospektiven Befragung von 14 ehemals betroffenen Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt der Befragung nicht mehr in Schwangerschaft oder Stillzeit befanden.

Im prospektiven Teil der Studie rekrutierten wir ab Juni 2017 bis Januar 2019 insgesamt 25 Patientinnen, die zu diesem Zeitpunkt ambulant in der Spezialsprechstunde für psychische Erkrankungen in der Schwangerschaft und Stillzeit in der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Uniklinik Frankfurt behandelt wurden.

Als Einschlusskriterien für die Studie galten für beide Unterprojekte, prospektiv wie auch retrospektiv, die Einnahme von Psychopharmaka während der Schwangerschaft und/oder Stillzeit, die Volljährigkeit sowie die Einwilligungsfähigkeit.

Die Ausschlusskriterien bestanden lediglich aus einer mangelnden Einwilligungsfähigkeit sowie fehlenden Deutschkenntnissen.

Nach einer ausführlicher Aufklärung und dem schriftlichem Einverständnis wurden die Probandinnen in die Studie eingeschlossen.

### 5.2 Versuchsaufbau

Es erfolgte die Erfassung der demographischen Daten sowie der somatischen und psychiatrischen Krankheitsgeschichte.

Für die Erfassung der Daten zur Geburt und zur Kindesentwicklung nahmen wir die U-Untersuchungen der ersten 12 Lebensmonate (wenn möglich bis zur U6) zu Hilfe sowie bei komplexeren Geburten Arztbriefe der Klinikaufenthalte in der jeweiligen Geburtsklinik.

Hier interessierte uns besonders der direkt nach der Entbindung erhobene APGAR-Score, der Zeitpunkt der Entbindung (in Schwangerschaftswochen „SSW“) und die Geburtsmaße (Geburtsgewicht, -länge und -kopfumfang) sowie der Nabelschnur-pH und der Base Excess (BE) und jedwede sonstige dokumentierte Auffälligkeit wie Fehlbildungen, Anpassungsstörungen und im Verlauf auffallende Entwicklungsstörungen.

Der APGAR-Score wird traditionell 1,5 und 10 Minuten nach der Geburt erhoben und beurteilt grob den Gesundheitszustand des Neugeborenen. Bewertet werden hierbei Hautkolorit, Pulsfrequenz, Grimassieren/Schreien, Muskeltonus und die Atmung. In manchen Krankenhäusern wird der Score nur noch nach 5 und 10 Minuten erhoben, sodass man dann nur zwei Werte in der Dokumentation findet.

Orientierend an unterschiedlicher Literatur werteten wir einen APGAR-Score  $\geq 8$  als unauffällig. Gefährdet gilt ein Neugeborenes bei Werten von 5 bis 7. Bei akut lebensbedrohlichen, reanimationsbedürftigen Zuständen finden sich APGAR Werte  $< 5$ .  
103,104

Als Frühgeburten werden Geburten vor der vollendeten 37. SSW bezeichnet.<sup>103,105</sup> Das Risiko für eine Frühgeburt bei Mehrlingsschwangerschaften ist beträchtlich höher als bei Schwangerschaften mit einem einzelnen Fetus.<sup>106,107</sup> 10-25% aller Frühgeburten sind Mehrlings-/Zwillingsgeburten, sodass eine Zwillingsfrühgeburt nicht unbedingt als Auffälligkeit in Abhängigkeit einer psychischen Erkrankung oder psychopharmakologischen Medikation gewertet werden kann.<sup>108,109</sup> Zwillinge wiederum sind zu etwa 50% Frühgeborene.<sup>106,107</sup> Die Dauer der Schwangerschaft verkürzt sich mit ansteigender Zahl der Feten.<sup>106,107</sup>

Direkt nach der Geburt wird Blut aus der Nabelschnur des Neugeborenen entnommen und der Säure-Base-Haushalt bewertet um einen Eindruck über den Zustand des Babys zu gewinnen. Dies wird ebenfalls im U-Heft dokumentiert und wir bewerteten hier den arteriellen Nabelschnur-pH-Wert (Normwert  $\geq 7,2$ , leichte Azidose: 7,10-7,19, mittelschwere bis schwere Azidose bei  $< 7,10$ <sup>103</sup>) sowie den Base Excess (BE). Dieser beschreibt eine Abweichung der Menge an Basen im Blut und wird beispielsweise bei azidotischen Stoffwechselfuständen negativ, da Basen verbraucht werden um die Azidose auszugleichen. Im Nabelschnurblut eines gesunden Neugeborenen beträgt der BE

physiologischerweise - 4 bis - 5 mmol/l.<sup>103</sup> Für eine klinisch bedeutsame metabolische Azidose beim Säugling werden in der Literatur Basendefizite von -12 bis -16 mmol/l veranschlagt.<sup>110</sup>

Bei der Analyse vom Geburtsgewicht achteten wir darauf, ob sich in unserer Stichprobe hypotrophe Neugeborene beziehungsweise SGA-Neugeborene „small for gestational age“ finden ließen. Hiervon spricht man ab einem Geburtsgewicht < 10. Perzentile angepasst an das Gestationsalter, was bei einer reifen Geburt in etwa einem Geburtsgewicht < 2500 g entspricht. Weiterhin beurteilten wir, ob es hypertrophe Neugeborene bzw. LGA-Neugeborene „large for gestational age“ gab mit einem Geburtsgewicht > 90. Perzentile (circa > 4000 g bei reifer Geburt).<sup>105</sup> Bei den hypertrophen Babys achteten wir außerdem darauf, ob bei den jeweiligen Müttern ein Gestationsdiabetes bekannt war, da dieser eine häufige Ursache für die Hypertrophie/Makrosomie Neugeborener darstellt.<sup>111</sup>

Wir erhoben mittels Befragung der Probandinnen folgende demographische Daten:

- Familienstatus
- Höchster Schulabschluss
- Beruflicher Ausbildungsabschluss
- Fagerström Nikotinabhängigkeit
- Ist eine ICD F Diagnose vorhanden?
- Medikamentenstatus
- Somatische Komorbiditäten

Weiterhin ergänzten wir die psychiatrische Anamnese durch Erhebung von

- Alkohol aktuell (AUDIT Fragebogen zur Alkoholabhängigkeit)
- Alkohol lifetime
- Drogen aktuell
- Drogen lifetime
- MADRS (wenn die Diagnose einer Depression vorlag)
- QIDS (wenn die Diagnose einer Depression vorlag)

- YMRS (wenn die Diagnose einer bipolaren Störung vorlag)
- PANSS (wenn die Diagnose einer Schizophrenie vorlag)

Anschließend folgte die Bestimmung eines Medikamentenspiegels im Serum (Talspiegel) und in der Muttermilch zu verschiedenen Zeitpunkten im Tagesverlauf, was im Folgenden als Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) bezeichnet wird.

Die Zeitpunkte nach der Entbindung, an denen die Mütter in die Studie eingeschlossen wurden und die Messungen erfolgen konnten, waren individuell verschieden, da die Patientinnen einerseits unterschiedliche Eindosierungen und Erhöhungen der Medikation hatten, andererseits je nach Befinden die Sprechstunde nicht zum selben Zeitpunkt postpartal besuchen konnten. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen befanden sich alle rekrutierten Patientinnen zum Zeitpunkt der Muttermilch-Asservierung im Steady State, also in einem Stadium, in dem ein konstant therapeutischer Wirkspiegel im Organismus der Frauen herrschen sollte.

Um die Medikamentenkonzentrationen in der Muttermilch im Tagesverlauf beziehungsweise zu den unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Medikamenteneinnahme vergleichbar darzustellen, legten wir verschiedene Zeitpunkte T1-T6 fest, an denen Muttermilch asserviert werden sollte.

Die Zeitpunkte zur Entnahme der Muttermilch wurden wie folgt definiert:

T1: Talspiegel, 12 h oder 24 h nach Einnahme der Medikation

T2: Medikamenteneinnahme vor dem Stillen, dann direkt beim Stillen Muttermilch-Probe entnehmen

T3: 1 h nach dem Stillen (nachdem das Medikament direkt vor dem Stillen eingenommen wurde)

T4: direkt vor dem nächsten Stillen

T5: 4 h nach Einnahme der Medikation

T6: 8 h nach Einnahme der Medikation

Während T2 – T4 abhängig vom Stillrhythmus der Mutter waren, stellten T1, T5 und T6 Zeitpunkte dar, die unabhängig vom Stillrhythmus der Patientinnen waren.

Blut und Muttermilch wurden zum T1-Zeitpunkt in der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie and Psychosomatik der Uniklinik Frankfurt abgenommen und direkt an das TDM Labor des Zentrums für psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Würzburg geschickt. Zur Entnahme der Proben zu den Zeitpunkten T2 bis T6 bekamen die Patientinnen nach der Probenentnahme zum T1-Zeitpunkt von uns 5 Eppendorf-Tubes ausgehändigt, die mit T2 - T6 beschriftet waren. Diese sollten sie zu Hause jeweils mit 1 ml Muttermilch zu den für sie individuell berechneten Zeitpunkten befüllen. Bei den Eppendorf-Tubes handelte es sich um „Eppendorf Safe-Lock Tubes“ mit einem Fassungsvermögen von 1,5 ml (Eppendorf Vertrieb Deutschland GbmH, Köln/Wesseling, Deutschland).

Die Patientinnen bekamen eine Anleitung an die Hand, auf der wir die Zeipunkte für sie teilweise schon im Voraus berechnet und eingetragen hatten, falls die Probenentnahmen am Tag der Visite oder am Folgetag erfolgten. Falls die Patientinnen beschlossen die Probenentnahmen an einem anderen Tag zu erledigen, konnten sie mithilfe der Anleitung die Zeitpunkte selbst errechnen. Zur Überprüfung der Compliance und um gegebenenfalls Rechenfehler aufzudecken, sollten die Probandinnen die exakten Zeitpunkte der Medikamenteneinnahme und der Befüllung der Eppendorf-Tubes auf der Anleitung protokollieren und uns dieses Protokoll nach dem Versenden der Muttermilch-Proben zu kommen lassen.

Die Messungen führte ein isokratischer reversed-phase Hochleistungsflüssigkeitschromatograph (englisch: high performance liquid chromatography), kurz HPLC, im TDM Labor des Zentrums für psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Würzburg durch. Mithilfe dieses Gerätes können Flüssigkeiten nicht nur aufgetrennt, sondern im Vergleich mit einer Standard-Substanz exakt identifiziert werden. Insbesondere können auch Konzentrationen, wie in unserem Fall, beispielweise von Medikamenten quantifiziert werden. Es wurde ein HPLC mit Säulenschaltung und UV-Detektion verwendet (Analysegerät: Agilent 1200 Series). Als verantwortlicher leitender Oberarzt des TDM Labors in Würzburg war PD Dr. med Andreas Menke sowie PD Dr.

Stefan Unterecker zuständig. Der leitende medizinisch-technische Assistent war Herr Rainer Burger.

Für den retrospektiven Teil unserer Studie wurden ab Oktober 2017 bis April 2018 die schon vor Beginn der prospektiven Studie in der Spezial-Sprechstunde für peripartale Erkrankungen in Frankfurt behandelten Patientinnen und die von der Studienleiterin (Prof. Dr. Sarah Kittel-Schneider) früher in Würzburg behandelten Patientinnen kontaktiert und gefragt, ob sie an der Studie teilnehmen wollen. Nach dem schriftlichen Einverständnis der Probandinnen wurden retrospektive Daten bezüglich der Geburt und des Kindes, der weiteren Kindesentwicklung sowie der damals eingenommenen Medikation erhoben. Die gesammelten Informationen entsprechen hierbei denen, die wir auch bei den prospektiven Patientinnen erhoben.

### 5.3 Berechnungen der Verhältnisse der Muttermilchkonzentrationen

Wir berechneten eine „concentration-by-dose-ratio“ (C/D) der jeweiligen Psychopharmaka jeweils für die Konzentrationen im Serum und in der Muttermilch.

$$\text{C/D} = \frac{\text{Medikamentenkonzentration in Serum oder Muttermilch}}{\text{Tagesdosis Medikament}}$$

Weiterhin kalkulierten wir mit der „milk-to-plasma-ratio“ (M/P), welche in etwa das Eindringungsvermögen des Medikamentes in die Muttermilch widerspiegelt.

$$\text{M/P} = \frac{\text{Medikamentenkonzentration in der Muttermilch}}{\text{Medikamentenkonzentration parallel im Serum}}$$

Grundsätzlich kann man festhalten, dass wenn sich eine M/P-Ratio  $< 1$  zeigt, die Diffusion des Medikamentes in die Muttermilch nur gering ist. Wenn die M/P-Ratio wiederum hoch ausfällt, ist von einer Anreicherung des Medikamentes in der Muttermilch auszugehen. Auch wenn die M/P-Ratio sehr hilfreich sein kann, ist sie mit Vorsicht zu genießen, da sie manchmal zu irreführenden Ergebnissen führt. Wenn die mütterliche Plasmakonzentration des Medikamentes beispielsweise sehr niedrig ist, kann die M/P-Ratio trügerisch hoch ausfallen, während die tatsächliche Dosis für das exponierte Neugeborene nur gering ist.<sup>69</sup>

#### 5.4 Statistische Analyse

Aufgrund der kleinen Stichprobe wurde die Korrelation zwischen Muttermilch- und Serumspiegel sowie des BMI und der Tagesdosis mit dem nicht-parametischen Spearman Korrelationstests mithilfe von SPSS (SPSS®, version 24, IBM®) errechnet. Vergleiche von beispielweise exponierten und nicht-exponierten Kindern wurden je nach dem ob die zu vergleichenden Daten normalverteilt waren, mithilfe von t-Tests unabhängiger Stichproben oder bei nicht-normalverteilten Daten mittels des Mann-Whitney-U-Tests angestellt. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0,05$  angesetzt.

#### 5.5 Datenschutz

Während der Studiendauer erhobene, patientenbezogene Daten (wie Krankheitsverlauf, demographische Daten etc.) wurden zum Teil zuerst auf Papier und zum Teil direkt elektronisch aufgezeichnet. Es erfolgte eine pseudonymisierte und passwortgeschützte Aufbewahrung und eine anonymisierte Veröffentlichung von Daten.

In einem ersten Schritt wurden aus den zunächst identifizierenden Daten der Studienteilnehmer mit Hilfe eines erprobten Verfahrens (SecuTrial) Pseudonyme für die jeweiligen phänotypischen Datensätze eines Teilnehmers erzeugt. Dieses System ermöglicht die gemeinsame wissenschaftliche Auswertung der nicht-identifizierenden Daten. Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode war nur auf die Studienverantwortlichen in Frankfurt beschränkt. Die Unterlagen werden in der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik des Universitätsklinikums Frankfurt am Main aufbewahrt.

Für den ordnungsgemäßen Ablauf der Studie war es notwendig, dass die Patienten die Nutzungsrechte ihrer Daten übertrugen. Dies war durch Unterschreiben der Einverständniserklärung gewährleistet, worauf die Patientinnen auch hingewiesen wurden. Hier wurde festgehalten, dass wir die Daten im Rahmen der beschriebenen Untersuchungsziele nutzen und in anonymisierterter Form auch veröffentlichen können. Der Datenschutz wurde nach der neuesten Fassung der Datenschutz-Grundverordnung gewährleistet.

Weiterhin stand die Studie im Einklang mit der Declaration of Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Universität Frankfurt als zustimmend bewertet (Votum Nummer 136/17).

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Erläuterung der Ergebnisse inklusive Tabellen und Abbildungen

#### 6.1.1 Prospektiver Teil der Studie und Therapeutisches Drug Monitoring

25 Patientinnen wurden in den prospektiven Teil der Studie eingeschlossen.

Davon nahmen 68% (n = 17) bereits im Verlauf der Schwangerschaft Psychopharmaka ein. Das Spektrum von Erkrankungen der eingeschlossenen Patientinnen bestand aus unipolaren Depressionen (n = 15), bipolaren Störungen (n = 2), schizoaffektiven Störungen (n = 2) sowie Angststörungen (n = 4) und Zwangsstörungen (n = 2).

In Tabelle 1 finden sich Alter, BMI und Bildungsabschluss unserer Stichprobe sowie eine Übersicht über die Verteilung der Diagnosen und eingenommenen Medikamente.

Tabelle 1: Demographische Daten des prospektiven Projektes

	<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Std.-Abweichung</b>
<b>Alter (bei Probenentnahme) in Jahren</b>	25	24	41	34,16	3,72
<b>BMI (bei Probenentnahme) in kg/m<sup>2</sup></b>	22	19,2	38,5	25,55	5,31
<b>Bildungsabschluss</b>			<b>n</b>	<b>Anteil in Prozent (%)</b>	
Realschulabschluss			1	4	
Abgeschlossene Ausbildung			8	32	
Abgeschlossenes Studium			14	56	
Fehlende Angabe			2	8	
<b>Diagnose</b>			<b>n</b>	<b>Anteil in Prozent (%)</b>	
Depression			15	60	
Bipolare Störung			2	8	
Schizoaffektive Störungen			2	16	
Angststörungen			4	8	
Zwangsstörungen			2	8	
<b>Medikamente in der Schwangerschaft</b>			<b>n</b>	<b>Anteil in Prozent (%)</b>	
Ja			17	68	
Nein			8	32	

<b>Medikamente in der Stillzeit (mit TDM)</b>	<b>n</b>	<b>Anteil in Prozent (%)</b>
Amitriptylin	2	7,4
Citalopram	2	7,4
Clomipramin	2	7,4
Escitalopram	5	18,5
Lamotrigin	1	3,7
Mirtazapin	4	14,8
Quetiapin	4	14,8
Sertralin	4	14,8
Venlafaxin	3	11,1
<b>Gesamt</b>	<b>27</b>	<b>100%</b>
<b>Medikamentengruppen</b>	<b>n</b>	<b>Anteil in Prozent (%)</b>
SSRI	11	40,7
Trizyklische Antidepressiva	4	14,8
Tetrazyklische Antidepressiva	4	14,8
SSNRI	3	11,1
Stimmungsstabilisierer	1	3,7
Atypische Neuroleptika	4	14,8
<b>Dosierung der Medikamente</b>	<b>n</b>	<b>Anteil in Prozent (%)</b>
Hochdosiert	6	22,2
Normaldosiert	12	44,4
Niedrigdosiert	9	33,3

BMI: Body Mass Index, TDM: Therapeutisches Drug Monitoring, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SSNRI: Selektive Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren

Die Einteilung der Medikamente in niedrig-, normal- und hochdosierte erfolgte anhand der durch die Hersteller empfohlenen Dosierungen für jedes Medikament individuell und ist in Tabelle 2 nachzuvollziehen.

Tabelle 2: Einteilung der Medikamente in niedrig-, normal- und hochdosierte

	<b>Niedrigdosiert</b>	<b>Normaldosiert</b>	<b>Hochdosiert</b>
<b>Mirtazapin</b>	≤ 15 mg	22,5 – 37,5 mg	≥ 45 mg
<b>Citalopram</b>	≤ 10 mg	15 – 25 mg	≥ 30 mg
<b>Escitalopram</b>	≤ 5 mg	10-15 mg	≥ 20 mg
<b>Sertralin</b>	≤ 100 mg	150 mg	≥ 200 mg

<b>Lamotrigin</b>	≤ 100 mg	200 - 300 mg	≥ 400 mg
<b>Venlafaxin</b>	≤ 75 mg	100 – 200 mg	≥ 225 mg
<b>Clomipramin</b>	≤ 75 mg	100 - 200 mg	≥ 225 mg
<b>Amitriptylin</b>	≤ 75 mg	100 – 125 mg	≥ 150 mg
<b>Quetiapin</b>	≤ 200 mg	300 mg	≥ 400 mg

Die Bestimmung von Talspiegeln in Serum und Muttermilch sowie die Bestimmung der Medikamentenkonzentrationen in der Muttermilch im Tagesverlauf erfolgte von den Antidepressiva und Stimmungsstabilisierern Amitriptylin/Nortriptylin, Clomipramine/N-desmethyl-clomipramine, Mirtazapin, Escitalopram, Citalopram, Sertralin, Venlafaxin/O-desmethyl-Venlafaxin, Lamotrigin und Quetiapin.

Zwei der 25 Patientinnen nahmen eine kombinierte Medikation ein, bestehend aus zwei verschiedenen Medikamenten, sodass wir insgesamt 27 Medikamente in der Stillzeit analysierten.

In einem Fall konnten wir das Serum eines wegen einer bei der Geburt erworbenen Infektion hospitalisierten Neugeborenen asservieren und die Quetiapin-Konzentration im Serum des Säuglings bestimmen.

Nicht von allen Patientinnen konnten die Medikamentenkonzentrationen zu allen Zeitpunkten in der Muttermilch erfasst werden. Bei 44% der Medikamente konnten wir an allen Zeitpunkten (T1 – 6) Konzentrationen erfassen. Bei 29% konnten wir an fünf Zeitpunkten, bei 7% an vier, bei jeweils 3% an drei oder zwei Zeitpunkten sowie bei 15% an nur einem Zeitpunkt Daten gewinnen.

Obwohl wir zu verschiedenen Zeitpunkten Medikamentenkonzentrationen erfassten, entschieden wir uns letztendlich in der Analyse insbesondere auf die Zeitpunkte T1, T5 und T6 zu konzentrieren. Von 59% der Medikamente konnten die Konzentrationen zu den Zeitpunkten T1, T5 und T6 erhoben werden.

Die Talspiegel im Serum T1 (nach 12 oder 24 Stunden) und die Medikamentenkonzentrationen der zum selben Zeitpunkt entnommenen Muttermilch

korrelierten nicht signifikant miteinander, wenn alle Medikamente zusammen analysiert wurden (Spearman Rho Korrelation,  $p > 0.05$ ). Ebenso korrelierten die T1-Werte im Serum nicht mit den T1-Werten in der Muttermilch, wenn man die einzelnen Medikamentengruppen oder die einzelnen Medikamente analysiert (SSRI, Trizyklica, Mirtazapin, Sertralin, Escitalopram) (Spearman Rho Korrelation, alle  $p > 0.05$ ). Die Analyse der einzelnen Medikamente war nur möglich, wenn quantitativ ausreichende Messungen hiervon in der Stichprobe erhoben werden konnten.

Die Korrelationen der Medikamentenkonzentrationen zwischen T1 im Serum und in der Muttermilch der unterschiedlichen Medikamente veranschaulichten wir in den Abbildungen 1-5.

**Abbildungen 1-5: Korrelation zwischen Medikamentenspiegel im Serum und in der Muttermilch 12/24h nach Einnahme**

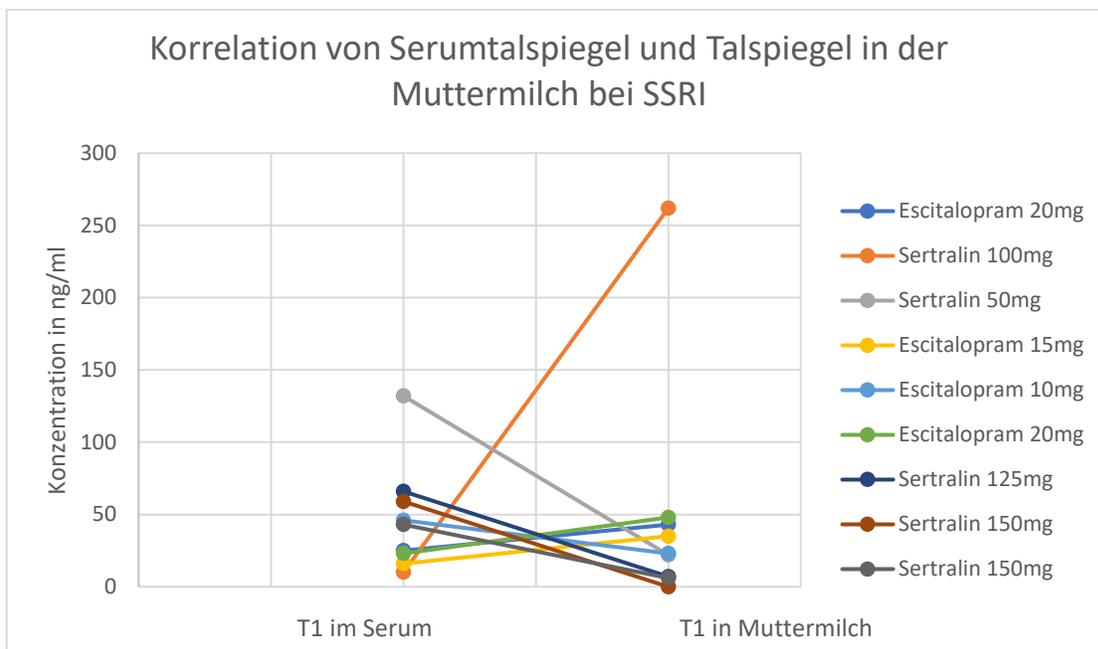


Abbildung 1: Korrelation zwischen SSRI-Medikamentenspiegel im Serum und in der Muttermilch 12/24h nach Einnahme; n = 9; T1 = Talspiegel (nach 12/24h), SSRI: Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren

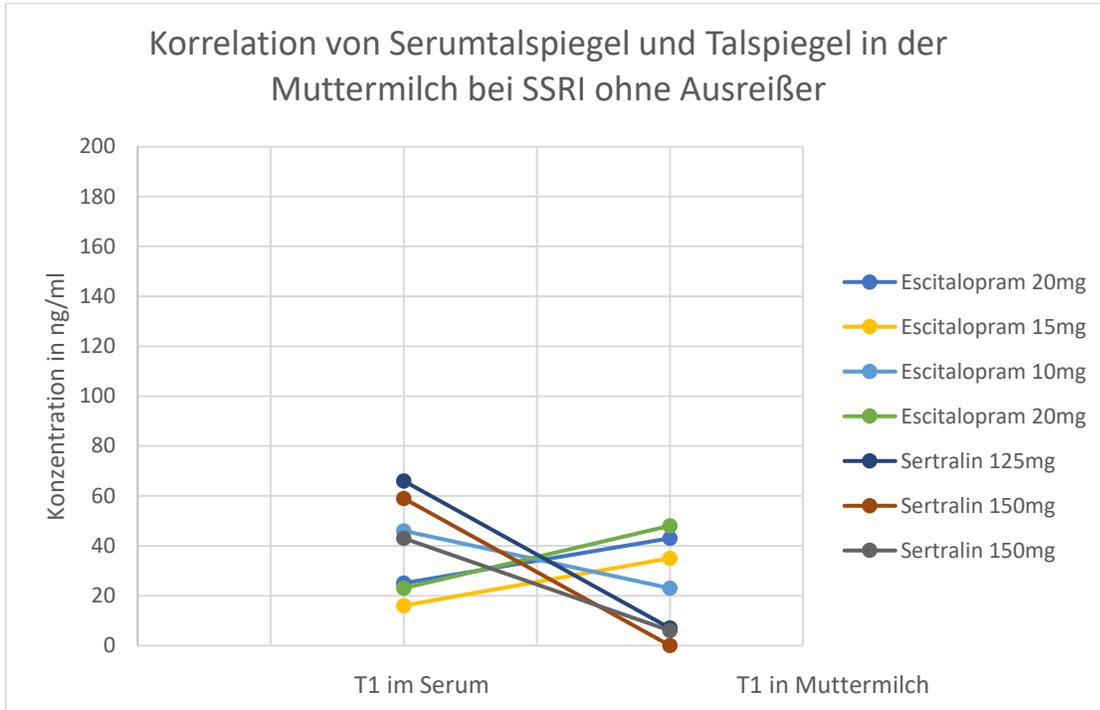


Abbildung 2: Korrelation zwischen SSRI-Medikamentenspiegel im Serum und in der Muttermilch 12/24h nach Einnahme ohne "Ausreißer"-Werte; n = 7; T1 = Talspiegel (nach 12/24h), SSRI: Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren

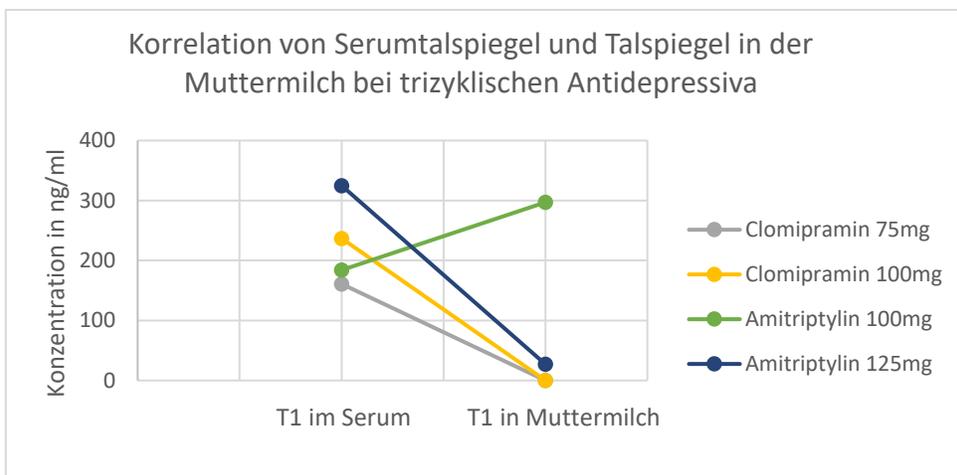


Abbildung 3: Korrelation zwischen Medikamentenspiegel im Serum und in der Muttermilch bei trizyklischen Antidepressiva 12/24h nach Einnahme; n = 4; T1 = Talspiegel (nach 12/24h)

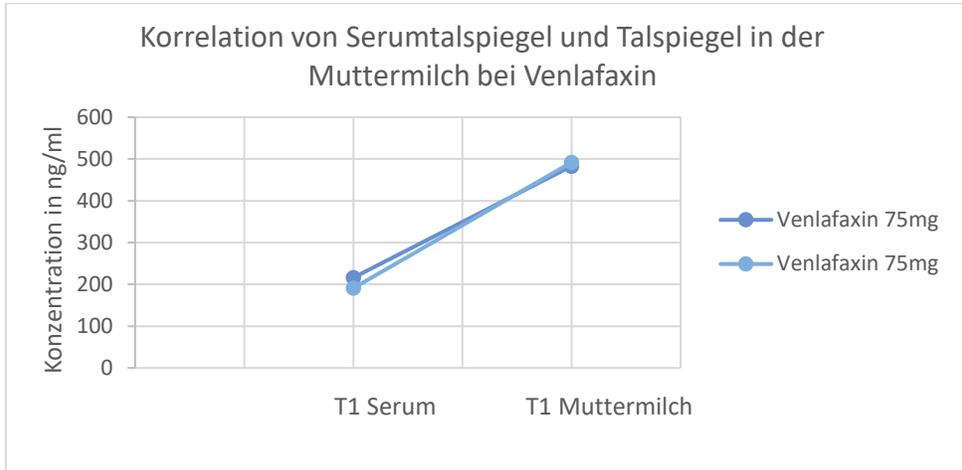


Abbildung 4: Korrelation zwischen Medikamentenspiegel im Serum und in der Muttermilch bei Venlafaxin 12/24h nach Einnahme; n = 2; T1 = Talspiegel (nach 12/24h)

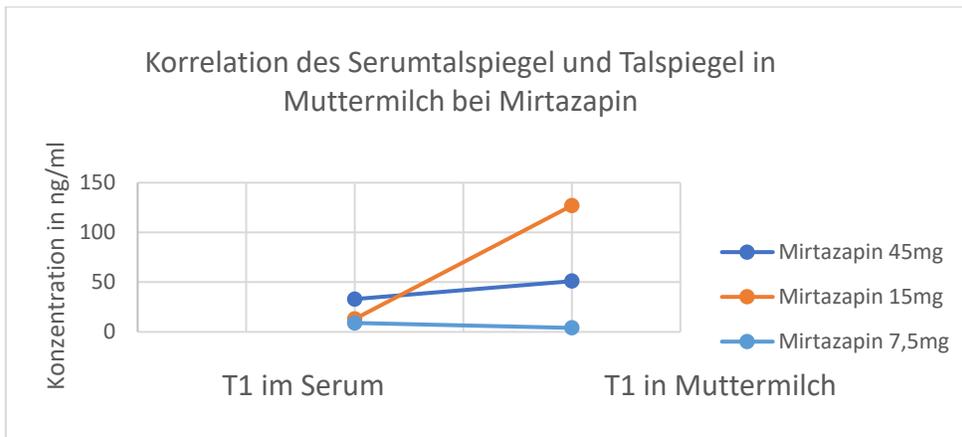


Abbildung 5: Korrelation zwischen Medikamentenspiegel im Serum und in der Muttermilch bei Mirtazapin 12/24h nach Einnahme; n = 3; T1 = Talspiegel (nach 12/24h)

Obwohl sich aus den Abbildungen mancher Medikamentengruppen eine Korrelation vermuten ließ (beispielsweise bei Venlafaxin und Mirtazapin), konnte aufgrund von mangelnder Quantität oder wiederum genau entgegengesetzten Richtungen der Konzentrationsunterschiede in Muttermilch und Serum bei verschiedenen Patientinnen keine signifikante Korrelation mittels des Spearman Korrelationstests gefunden werden.

Weiterhin korrelierten bei der Analyse aller Medikamente zusammen die Talspiegel im Serum nicht signifikant mit den Muttermilchmedikamentenkonzentrationen, die vier (T5) oder acht (T6) Stunden nach der Medikamenteneinnahme bestimmt wurden (Spearman Rho Korrelation,  $p = 0.46$ ;  $p = 0.08$ ). Auch bei der Betrachtung der Korrelation der einzelnen Medikamentengruppen konnte keine Korrelation der jeweiligen Talspiegel im Serum und in der Muttermilch zum Zeitpunkt T5 und T6 festgestellt werden.

Die Muttermilchkonzentrationen am T5-Zeitpunkt korrelierten bei allen zu testenden Medikamentengruppen mit den Konzentrationen zum T6-Zeitpunkt (Spearman Rho Korrelation, alle  $p < 0,05$ ).

Die Tagesdosis der Psychopharmaka korrelierte signifikant mit den Talspiegeln im Serum ( $p = 0,001$ ), jedoch nicht mit den Konzentrationen in der Muttermilch zum selben Zeitpunkt ( $p = 0,88$ ).

In den Abbildungen 6-11 ist der zeitliche Verlauf der Konzentrationen der unterschiedlichen Medikamente in der Muttermilch nachzuvollziehen. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, stellten wir lediglich die Zeitpunkte T1, T5 und T6 dar. T 2 - 4 waren wie oben beschrieben interindividuell verschieden. Es zeigten sich große interindividuelle Abweichungen der gemessenen Konzentrationen der unterschiedlichen Substanzen zu den verschiedenen Zeitpunkten.

### Abbildungen 6-11: Konzentrationen in Muttermilch zu unterschiedlichen Zeitpunkten

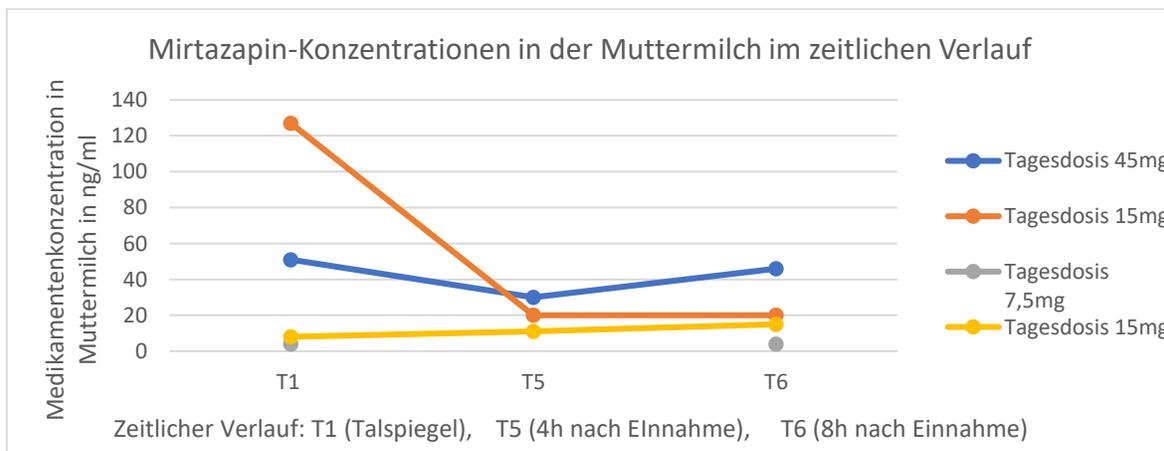


Abbildung 6: Mirtazapin-Konzentrationen in der Muttermilch im zeitlichen Verlauf in ng/ml;  $n = 4$

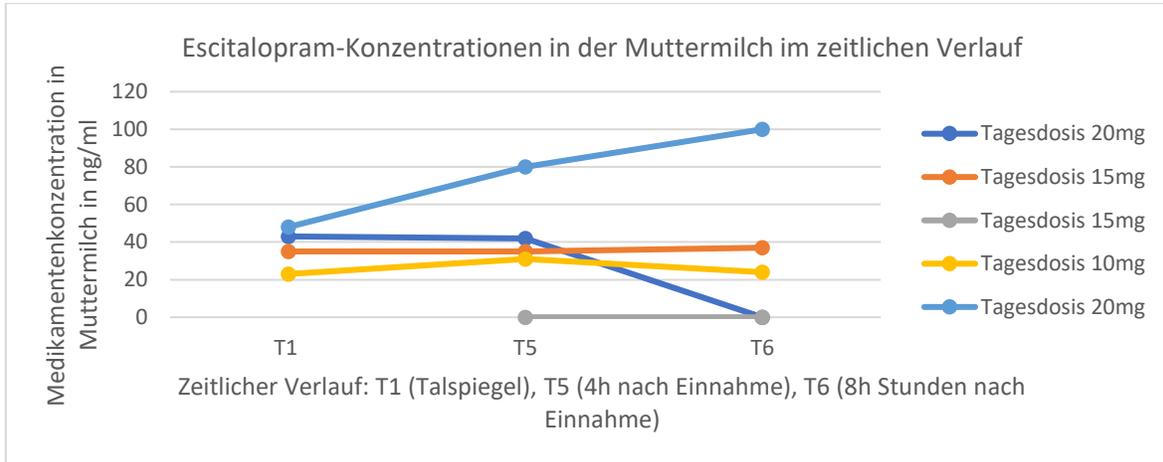


Abbildung 7: Escitalopram-Konzentrationen in der Muttermilch im zeitlichen Verlauf in ng/ml; n = 5

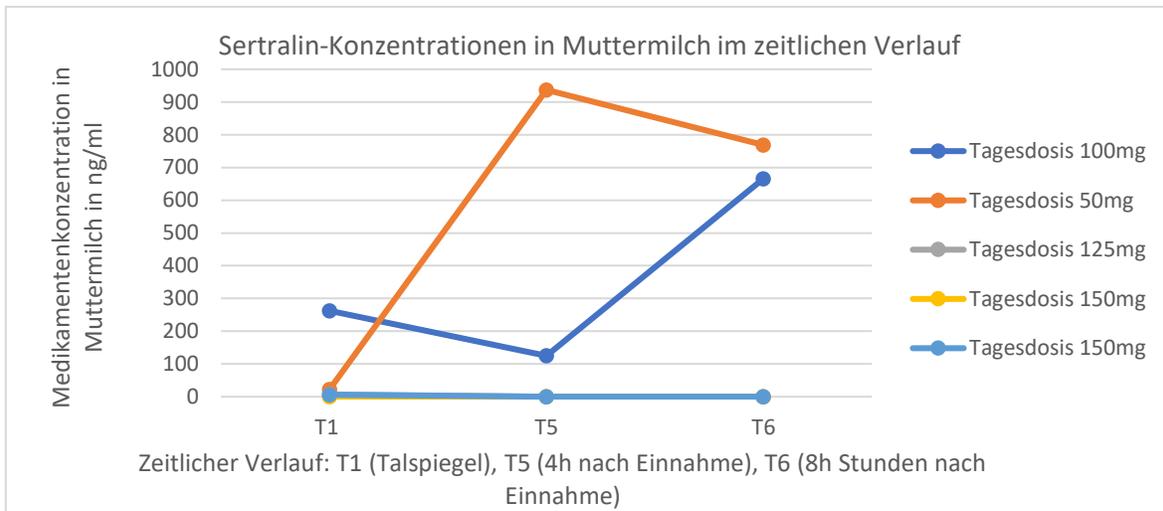


Abbildung 8: Sertralin-Konzentrationen in der Muttermilch im zeitlichen Verlauf in ng/ml; n = 5

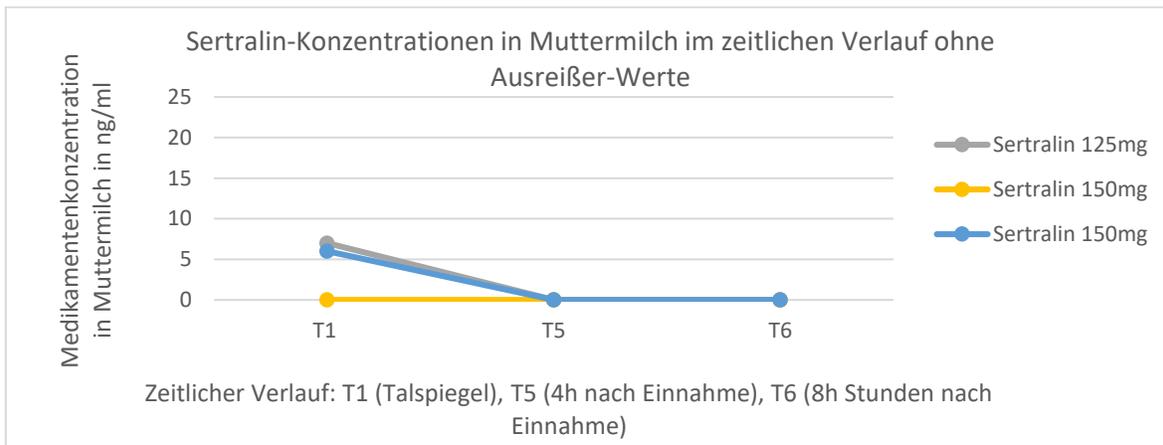


Abbildung 9: Sertralin-Konzentrationen in der Muttermilch im zeitlichen Verlauf ohne "Ausreißer-Werte" in ng/ml; n = 3

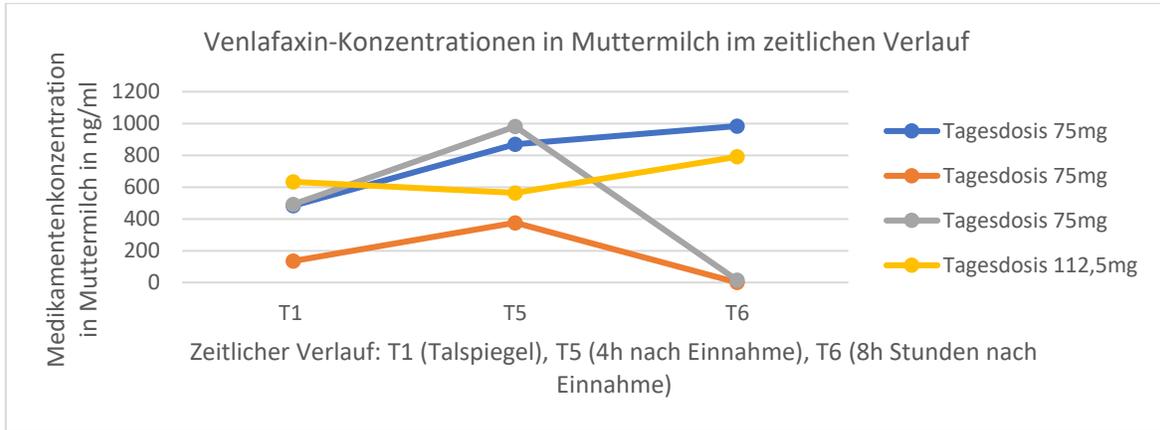


Abbildung 10: Venlafaxin-Konzentrationen in der Muttermilch im zeitlichen Verlauf in ng/ml; n = 4

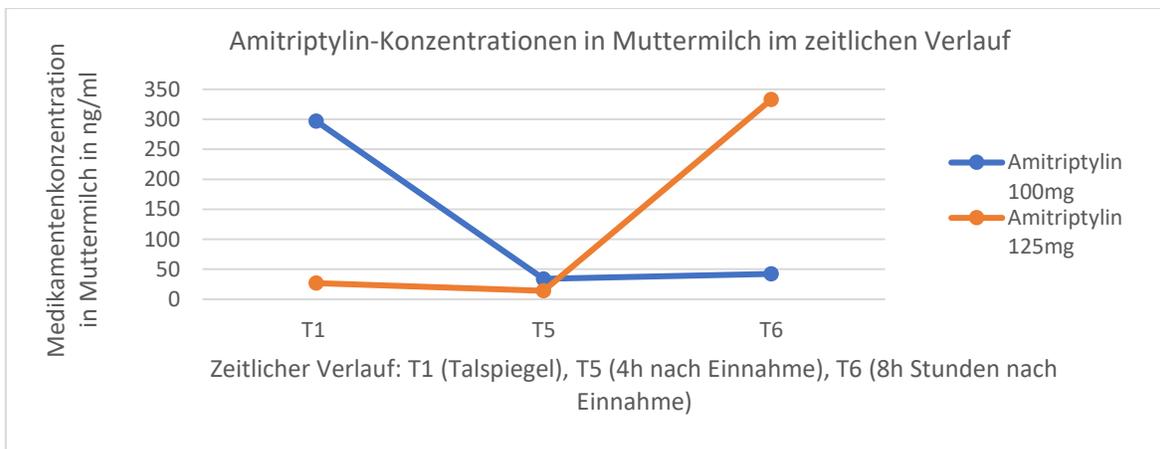


Abbildung 11: Amitriptylin-Konzentrationen in der Muttermilch im zeitlichen Verlauf in ng/ml; n = 2

Bei Betrachtung der einzelnen Psychopharmaka für sich fiel auf, dass die Konzentrationen von Venlafaxin generell relativ hoch in der Muttermilch ausfielen (siehe Abbildung 10 sowie Tabelle 3).

Bei Sertralin zeigten nur zwei Patientinnen auffallend hohe Konzentrationen in der Muttermilch, sodass wir diese Werte als Ausreißer werteten und alle Berechnungen und Abbildungen mit und ohne die jeweiligen Messungen kalkulierten. Von den Ausreißer-Messungen abgesehen, konnte Sertralin gar nicht oder nur in sehr geringen Konzentrationen in der Muttermilch nachgewiesen werden (siehe Abbildung 8 und 9 sowie Tabelle 3).

Wie in Tabelle 3 nachzuvollziehen, konnten Clomipramin und Quetiapin ebenfalls gar nicht oder nur in sehr geringen Konzentrationen in der Muttermilch gemessen werden (n = 2, n = 4).

Tabelle 3: Übersicht aller gemessener Werte für T1 im Serum sowie T1, T5 und T6 in der Muttermilch sortiert nach Medikamentengruppen

Medikament	Dosierung (mg)	T1 Serum (ng/ml)	T1 MM (ng/ml)	T5 (ng/ml)	T6 (ng/ml)
Mirtazapin	45	33	51	30	46
Mirtazapin	15	13	127	20	20
Mirtazapin	7,5	9	4	kein Wert	4
Mirtazapin	15	kein Wert	8	11	15
Clomipramin	75	161	0	kein Wert	kein Wert
Clomipramin	100	237	0	546	129
Amitriptylin	100	184	297	34	42
Amitriptylin	125	325	27	14	333
Escitalopram	15	31	kein Wert	0	0
Escitalopram	20	25	43	42	0
Escitalopram	15	16	35	35	37
Escitalopram	10	46	23	31	24
Escitalopram	20	23	48	80	100
Sertralin	125	66	7	kein Wert	kein Wert
Sertralin	150	59	0	0	
Sertralin	150	43	6	0	0
Sertralin	100	10	262	125	666
Sertralin	50	132	22	937	769
Citalopram	60	128	kein Wert	356	497
Citalopram	20	37	kein Wert	0	0
Venlafaxin	75	216	483	869	984
Venlafaxin	75	kein Wert	135	376	0
Venlafaxin	75	191	492	981	14

Venlafaxin	112,5	kein Wert	633	564	791
Lamotrigin	200	3700	2000	kein Wert	2400
Quetiapin	50	kein Wert	0	kein Wert	kein Wert
Quetiapin	400	150	10	5	9
Quetiapin	300	271	0	kein Wert	kein Wert
Quetiapin	400	103	kein Wert	6	6

T1 (Talspiegel nach 12 oder 24 h in Serum und Muttermilch), T5 (Medikamentenkonzentration in der Muttermilch 4 h nach Einnahme), T6 (Medikamentenkonzentration in der Muttermilch 8 h Stunden nach Einnahme)

Weiterhin konnte Quetiapin im Serum des gestillten Neugeborenen nicht nachgewiesen werden (n = 1).

Der Body Mass Index korrelierte nicht mit den Konzentrationen im Serum oder in der Muttermilch (Spearman Rho Korrelation, alle  $p > 0,05$ ).

In den Tabellen 8 a-h finden sich unsere Berechnung der „concentration-by-dose-ratio“ (C/D) der jeweiligen Psychopharmaka jeweils für die Konzentrationen im Serum und in der Muttermilch (MM) sowie die „milk-to-plasma-ratio“ (M/P).

Tabelle 4 a-h: C/D-Ratios in Serum und MM und M/P-Ratio jeweils für die unterschiedlichen Medikamente

<b>a: Mirtazapin</b>		<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Std.- Abweichung</b>
	<b>C/D-Ratio Serum</b>	3	0,73	1,20	0,9333	0,24037
	<b>C/D-Ratio MM</b>	4	0,53	8,47	2,6667	3,87700
	<b>M/P-Ratio</b>	3	0,44	9,77	3,9197	5,09566
<b>b: Escitalopram</b>		<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Std.- Abweichung</b>
	<b>C/D-Ratio Serum</b>	5	1,07	4,60	2,0267	1,49307
	<b>C/D-Ratio MM</b>	4	2,15	2,40	2,2958	0,10574
	<b>M/P-Ratio</b>	4	0,50	2,19	1,6236	0,77555
<b>c1: Sertralin</b>		<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Std.- Abweichung</b>
	<b>C/D-Ratio Serum</b>	5	0,10	2,64	0,7896	1,04618
	<b>C/D-Ratio MM</b>	5	0,00	2,62	0,6312	1,12591
	<b>M/P-Ratio</b>	5	0,00	26,20	5,3225	11,67108

**c2: Sertralin  
Ohne Ausreißer**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
<b>C/D-Ratio Serum</b>	3	0,29	0,53	0,4027	0,12094
<b>C/D-Ratio MM</b>	3	0,00	0,06	0,0320	0,02884
<b>M/P-Ratio</b>	3	0,00	0,14	0,0819	0,07285

**d: Venlafaxin**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
<b>C/D-Ratio Serum</b>	2	2,55	2,88	2,7133	0,23570
<b>C/D-Ratio MM</b>	4	1,80	6,56	5,1067	2,24309
<b>M/P-Ratio</b>	2	2,24	2,58	2,4060	0,24028

**e: Clomipramin**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
<b>C/D-Ratio Serum</b>	2	2,15	2,37	2,2583	0,15792
<b>C/D-Ratio MM</b>	2	0,00	0,00	0,0000	0,00000
<b>M/P-Ratio</b>	2	0,00	0,00	0,0000	0,00000

**f: Amitriptylin**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
<b>C/D-Ratio Serum</b>	2	1,84	2,60	2,2200	0,53740
<b>C/D-Ratio MM</b>	2	2,16	2,97	2,5650	0,57276
<b>M/P-Ratio</b>	2	0,83	1,61	1,2224	0,55392

**g: Lamotrigin**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
<b>C/D-Ratio Serum</b>	1	18,50	18,50	18,5000	
<b>C/D-Ratio MM</b>	1	10,00	10,00	10,0000	
<b>M/P-Ratio</b>	1	0,54	0,54	0,5405	

**h: Quetiapin**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
<b>C/D-Ratio Serum</b>	3	0,26	0,90	0,5119	0,34401
<b>C/D-Ratio MM</b>	4	0,00	0,04	0,0156	0,01875
<b>M/P-Ratio</b>	3	0,00	0,10	0,0333	0,05774

C/D-Ratio Serum: concentration-by-dose-ratio im Serum, C/D-Ratio MM: concentration-by-dose-ratio in der Muttermilch, M/P-Ratio: milk-to-plasma-ratio, N=Anzahl

Eine sehr hohe „concentration-by-dose-ratio“ im Serum zeigte Lamotrigin mit 18,5. Jedoch konnten wir hier nur eine Messung erhalten, sodass wir keine Vergleichswerte hatten und keinen Mittelwert bilden konnten.

Bei der Berechnung der C/D in der Muttermilch zeigte Venlafaxin die höchsten Werte (n = 4, C/D MM = 5,11) wie auch Lamotrigin (n = 1, C/D MM = 10,0). Die niedrigsten Werte konnten bei Clomipramin (n = 2, C/D MM = 0,0), Quetiapin (n = 4, C/D MM = 0,02) und

Sertralin (mit Ausreißer n =5, C/D MM = 0,63; ohne Ausreißer n = 3, C/D MM = 0,03) bestimmt werden.

Die höchsten Werte bei Kalkulation der „milk-to-plasma-ratio“ (M/P) zeigten Mirtazapin (n = 3, M/P = 3,92) und Venlafaxin (n = 2, M/P = 2,4) sowie Sertralin bei Einbeziehung der Ausreißer-Werten (n = 5, M/P = 5,32). Wenn man bei Sertralin jedoch die Ausreißer-Werte nicht berücksichtigte (n = 3), zeigte sich eine M/P-Ratio von 0,08. Die niedrigsten M/P-Ratios zeigten Clomipramin (n = 2, M/P = 0) und Quetiapin (n = 3, M/P = 0,03). Dies spricht für ein sehr geringes Eindringungsvermögen der Medikamente in die Muttermilch.

### 6.1.2 Retrospektiver Teil der Studie

14 Patientinnen wurden in die retrospektive Studie eingeschlossen, wobei neun davon (64%) während der Schwangerschaft Psychopharmaka einnahmen. Sechs Patientinnen stillten unter der Psychopharmaka-Einnahme ihre Kinder über unterschiedlich lange Zeiträume. Bei vier Patientinnen waren die Neugeborenen weder in der Schwangerschaft noch in der Stillzeit exponiert, da die Mütter zwar psychisch erkrankt waren, aber entweder keinerlei Medikamente in der Schwangerschaft und Stillzeit einnahmen (n = 2) und/oder ihr Kind nicht stillten. Die retrospektiv eingeschlossenen Patientinnen litten an unipolaren Depressionen (n = 6), bipolaren Störungen (n = 4), Angststörungen (n = 2) sowie Zwangsstörungen (n = 2). Die Bandbreite der eingenommenen Medikation kann in Tabelle 2 nachvollzogen werden. In der retrospektiven Untersuchung analysierten wir Daten von zwei Frauen, die keine Medikation und vier Frauen, die eine zweifach-kombinierte Medikation einnahmen.

Tabelle 5: Demographische Daten des retrospektiven Unterprojektes

	<b>n</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Std.-Abweichung</b>
<b>Alter bei Entbindung in Jahren</b>	14	28	44	33,43	3,98
<b>Bildungsabschluss</b>	<b>n</b>	<b>Anteil in Prozent (%)</b>			
Realschulabschluss	0	0			
Abgeschlossene Ausbildung	2	14,3			
Abgeschlossenes Studium	12	85,7			
Fehlende Angabe	0	0			

<b>Diagnose</b>	<b>n</b>	<b>Anteil in Prozent (%)</b>
Depression	6	42,9
Bipolare Störung	4	28,6
Schizoaffektive Störungen	0	0
Angststörungen	2	14,3
Zwangsstörungen	2	14,3
<b>Medikamente in der Schwangerschaft</b>	<b>n</b>	<b>Anteil in Prozent (%)</b>
Positiv	9	64,3
Negativ	5	35,7
<b>Medikamente in der Stillzeit</b>	<b>n</b>	<b>Anteil in Prozent (%)</b>
Ja	6	42,9
Nein	8	57,1
<b>Medikamente Schwangerschaft u./o. Stillzeit</b>	<b>n</b>	<b>Anteil in Prozent (%)</b>
Amitriptylin	1	5,6
Citalopram	2	11,1
Clomipramin	1	5,6
Escitalopram	0	0
Lamotrigin	1	5,6
Lithium	2	11,1
Mirtazapin	6	33,3
Paroxetin	1	5,6
Quetiapin	1	5,6
Venlafaxin	1	5,6
Keine Medikation	2	11,1
<b>Medikamentengruppen</b>	<b>n</b>	<b>Anteil in Prozent (%)</b>
SSRI	3	18,8
Trizyklische Antidepressiva	3	18,8
Tetrazyklische Antidepressiva	6	37,5
SSNRI	1	6,3
Stimmungsstabilisierer	3	18,8

SSRI: Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, SSNRI: Selektive Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren, n = Anzahl

### 6.1.3 Demographische Daten aus prospektivem und retrospektivem Projekt

Bei 37 von 39 in beiden Untersuchungen zusammen eingeschlossenen Frauen erhoben wir Informationen über den Bildungsabschluss. Auffallend war, dass etwa 70% ein

abgeschlossenes Studium vorzuweisen hatten, während 27% eine Ausbildung absolvierten und lediglich knapp 3% einen Realschulabschluss hatten.

29 von 37 Frauen waren verheiratet (78,4%), sieben waren ledig (18,9%) und eine Patientin (2,7%) war geschieden.

Fünf Frauen litten zusätzlich an somatischen Erkrankungen, darunter arterielle Hypertonie, Migräne, Hypothyreose (behandelt mit L-Thyroxin), Hashimoto-Thyreoditis und PCO-Syndrom.

#### 6.1.4 Geburt und Entwicklung der Kinder

Wir sammelten im prospektiven Teil der Studie sowie im retrospektiven Unterprojekt insgesamt die Geburtsdaten von 41 Babys von 39 Patientinnen (zwei Zwillingsgeburten). Von drei Babys konnten wir keine genaueren Informationen zur Geburt sammeln. Von den 41 Geburten waren 28 Neugeborene in 26 Schwangerschaften (67%) mit Psychopharmaka exponiert. Die Tabellen 4 und 5 zeigen die Verteilung der eingenommenen Medikamente während der Schwangerschaft sowie die Einteilung in Niedrig-, Normal- und Hochdosis-Medikation, orientierend an den zugelassenen bzw. empfohlenen Dosierungen der einzelnen Medikamente. Sechs Frauen nahmen eine zweifache Medikation ein, sodass wir 32 Medikamente erfassten.

Tabelle 6: Verteilung der eingenommenen Medikamente in der Schwangerschaft

	Häufigkeit (n)	Prozent
Amitriptylin	2	6,3
Citalopram	4	12,5
Clomipramin	2	6,3
Escitalopram	5	15,6
Lamotrigin	1	3,1
Lithium	2	6,3
Mirtazapin	4	12,5
Quetiapin	5	15,6
Sertralin	3	9,4
Venlafaxin	4	12,5
Gesamt	32	100,0

Tabelle 7: Aufteilung der Dosierungen der während der Schwangerschaft eingenommenen Medikamente

	Häufigkeit (n)	Prozent
niedrigdosiert	7	21,9
normaldosiert	14	43,8
hochdosiert	7	21,9
Fehlende Werte	4	12,5
Gesamt	32	100,1

Bei zwei der 28 in der Schwangerschaft exponierten Neugeborenen (7,1%) konnten wir keine Daten zur Geburt mit Hilfe von den U-Untersuchungen oder anhand von Arztbriefen erheben. Ein APGAR-Score, der Zeitpunkt der Entbindung (in Schwangerschaftswochen „SSW“) und Geburtsmaße konnten folglich bei 26 Neugeborenen (92,8%) erhoben werden. Da die Dokumentation in den U-Untersuchungsheften stark variierte, konnten wir leider nicht von allen Neugeborenen den Base Excess (bei 18 Neugeborenen, 64,3%) sowie den Nabelschnur-pH (bei 24 Neugeborenen, 85,7%) erhalten.

Allerdings konnten wir grob anamnestisch bei 27 Geburten (96,4%) nach etwaigen Fehlbindungen, Entwicklungsstörungen und sonstigen Auffälligkeiten fragen.

Von den 26 Patientinnen, die während der Schwangerschaft Psychopharmaka einnahmen, stillten 22 (84,6%) anschließend ihr Baby unter Psychopharmaka-Einnahme.

Von 26 in der Schwangerschaft exponierten Neugeborenen zeigte kein Baby einen 1-Minuten APGAR-Score < 8. Die APGAR-Werte nach 5 und 10 Minuten waren bis auf eine Ausnahme (3,8%) alle  $\geq 9$ . Die Ausnahme war ein Baby mit einem APGAR-Score von 6 ; 8 (nach 5 und 10 Minuten) und einem Nabelschnur-pH von 7,09. Nach einer unauffälligen Schwangerschaft kam es bei der dazugehörigen Mutter, die mit Quetiapin 400 mg (hochdosiert) behandelt wurde, zu einem Not-Kaiserschnitt bei Auffälligkeiten in der Kardiotokografie. Das Neugeborene musste nach einer schwierigen Geburt für zwei Tage auf der Neugeborenen-Intensivstation behandelt werden, konnte dann aber bei guter Gesundheit nach Hause entlassen werden und zeigte anschließend bis zu U4 (Daten nur bis zu U4 vorhanden) keine Beeinträchtigung.

Der Anteil der Frühgeburten bei den exponierten Neugeborenen lag bei 11,5% (3 von 26 vorliegenden Entbindungsterminen), wobei es sich bei zwei der Frühgeborenen um ein Zwillingsspaar der 35+0 SSW handelte. Das andere Frühgeborene (während der Schwangerschaft exponiert mit Escitalopram 15 mg) wurde in der 35+5 SSW entbunden und zeigte bei Geburt und im ersten Lebensjahr keinerlei Auffälligkeiten.

Der Nabelschnur-pH (Normwert  $\geq 7,2$ , leichte Azidose: 7,10-7,19, mittelschwere bis schwere Azidose bei  $< 7,10$  <sup>103</sup>) lag bei 54,2% der exponierten Neugeborenen im Normbereich. 41,7% zeigten leicht azidotische Werte. Und lediglich ein Neugeborenes (4,2%) wies mit einem Nabelschnur-pH von 7,09 knapp eine mittelschwere Azidose auf. Es handelte sich hierbei um das bereits im vorletzten Absatz berichtete Neugeborene, dessen Mutter in der Schwangerschaft mit Quetiapin 400 mg eingestellt war und bei dem es nach Auffälligkeiten in der Kardiotokografie zum Not-Kaiserschnitt kam. Im weiteren Verlauf zeigten sich keine Auffälligkeiten mehr.

Lediglich zwei exponierte Neugeborene (7,1%) zeigten einen BE von  $< -12$  mmol/l. Zum einen das bereits oben näher beschriebene Neugeborene (BE -17 mmol/l) sowie ein weiteres Neugeborenes, das mit einem BE von -13 mmol/l, einem Nabelschnur-pH von 7,10 und weiterhin einem niedrigen Geburtsgewicht von 2590 g und einer zu geringen Körperlänge von 46 cm bei einer termingerechten Entbindung in der 39+4 SSW auffiel (in der Schwangerschaft exponiert mit Escitalopram 10 mg, APGAR 9;10). Im weiteren Verlauf nahm das Kind rasch an Größe und Gewicht zu und zeigte keine weiteren Besonderheiten.

Bei der Analyse vom Geburtsgewicht konnten drei exponierte Neugeborene (10,7%) als Mangelgeburten oder hypotrophe Neugeborene (angepasst ans Gestationsalter) definiert werden, drei weitere Neugeborene (10,7%) wiesen ein Geburtsgewicht  $< 3$  kg auf. Bei den zwei der drei Mangelgeburten handelte es sich um die in der 35+0 SSW geborenen Zwillinge. Die restlichen zu leichten Neugeborenen waren reif geboren und zeigten bis auf das niedrige Geburtsgewicht keine weiteren Auffälligkeiten.

Drei der exponierten Neugeborenen (10,7%) präsentierten ein Geburtsgewicht oberhalb 4000g. Eines (3,6%) mit einem Geburtsgewicht von 4500g zeigte postnatal asymptomatische Hypoglykämien, die sich im Verlauf nach Nahrungsaufbau stabilisierten. Bei keiner der jeweiligen Mütter der hypertrophen Babys war ein Gestationsdiabetes bekannt.

In Tabelle 6 finden sich Maximum, Minimum und Mittelwerte von Geburtsgewicht, Geburtsgröße, Kopfumfang bei Geburt sowie des Nabelschnur-pH und des Base Excesses.

Die Mittelwerte der Größen entsprechen den jeweiligen Normwerten.

Tabelle 8: Werte der in der Schwangerschaft exponierten Neugeborenen bei Geburt

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
Geburtsgewicht in g	26	1635	4500	3339,81	652,369
Geburtsgröße in cm	26	40,00	56,00	51,6731	3,47834
Kopfumfang in cm	26	30,50	37,00	34,4538	1,80205
Nabelschnur-pH	24	7,09	7,31	7,2150	0,06317
Base Excess in mmol/l	18	-17,00	10,90	-6,0278	5,91298

Beim Vergleich vom Geburtsgewicht von in der Schwangerschaft exponierten Neugeborenen mit nicht-exponierten Neugeborenen mithilfe des Mann-Whitney-U-Test konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ( $p = 0,90$ ). Ebenso verhielt es sich mit den T-Tests unabhängiger Stichproben für die Geburtsgröße und den Kopfumfang bei Geburt (beide normalverteilt) beim Vergleich von Exposition in der Schwangerschaft mit Nicht-Exposition.

Beim Vergleich vom Geburtsgewicht bei einer Hochdosis-Medikation in der Schwangerschaft mit einer Niedrigdosis-Medikation mithilfe des Mann-Whitney-U-Test konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ( $p = 0,36$ ).

Weder beim Vergleich des Nabelschnur-pH und des Base Excess bei exponierten Neugeborenen gegenüber nicht-exponierten Neugeborenen mittels Mann-Whitney-U-Test konnten signifikanten Unterschiede detektiert werden ( $p = 0,66$ ,  $p = 0,13$ ), noch beim

Vergleich des Nabelschnur-pHs und des Base Excesses bei hochdosierten gegenüber niedrigdosierten Schwangeren ( $p = 0,61$ ,  $p = 0,59$ ).

Bei einem Neugeborenen, dessen Mutter aufgrund einer schweren Dekompensation ihrer Depression, Angst- und Zwangsstörung ab dem 6. Schwangerschaftsmonat bis kurz vor Entbindung stationär behandelt wurde und Citalopram, Mirtazapin sowie für 3 Wochen zu Beginn der stationären Behandlung zur Entaktualisierung bei Suizid- und Infantizidgedanken das Benzodiazepin Lorazepam einnahm, wurden peripartale Komplikationen dokumentiert. Es wurde von einer „schweren“ Geburt berichtet. In den U-Untersuchungsheften ist vermerkt, dass die Gefahr eines Amnioninfektionssyndromes sowie einer Mekoniumaspiration bestand sowie eine fragliche Hypoxie während des Geburtsvorganges. Die APGAR-Werte, Nabelschnur-pH und Geburtsgewicht, -länge und -kopfumfang zeigten sich normwertig. Der BE wurde nicht vermerkt. In den ersten Tagen wurde das Kind als trinkschwach und lethargisch beschrieben, zeigte dann aber eine zügige Besserung und eine vorerst unauffällige weitere Entwicklung. Die Wertung des postnatalen Verlaufes erfolgt im Diskussionsteil. Bei diesem Kind fielen weiterhin angeborene Klumpfuß-Fehlstellungen beidseits sowie nach einer vorerst normalen Entwicklung im Alter von 18 Monaten dann eine verzögerte Sprachentwicklung und im weiteren Verlauf auch Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von aggressivem Verhalten gegenüber der Mutter auf. Die genauere kinderpsychiatrische Einschätzung ist bis dato noch nicht erfolgt.

Ein weiteres zu berichtendes Neugeborenes, dessen Mutter in der Schwangerschaft Citalopram einnahm, fiel nach der Geburt mit einer verzögerten motorischen Entwicklung auf, die es im Alter von 30 Lebensmonaten zum Erhebungszeitpunkt noch nicht aufgeholt hatte. Alle weiteren erhobenen Geburtsmaße und -werte dieses Kindes sowie die U-Untersuchungen waren bis auf die motorische Entwicklungsverzögerung unauffällig.

Bis auf diese zwei Fälle zeigte keines der Kinder Anpassungsstörungen, Fehlbildungen oder etwaige Entwicklungsverzögerungen.

Zusammenfassend zeigten insgesamt 7 der 27 (26%) in der Schwangerschaft exponierten Neugeborenen mehr oder weniger schwerwiegende Auffälligkeiten, die genauer

aufgeschlüsselt in Tabelle 7 zu finden sind und teilweise näher in der jeweils passenden Passage im Fließtext beschrieben werden. Es ist zu diskutieren, ob und welche dieser Auffälligkeiten auf die Psychopharmaka-Einnahme während der Schwangerschaft zurückzuführen sein könnten.

Tabelle 9: Auffälligkeiten bei in der Schwangerschaft exponierten Neugeborenen

n	Medikamente in SS	SSW	Auffälligkeiten
2	Mirtazapin 60mg Quetiapin 100mg	35+0	Zwillingsgeburt, Frühgeboren, Mangelgeburten
1	Citalopram 20mg Mirtazapin 3 Wochen Lorazepam	39+2	Gefahr Hypoxie, Mekoniumaspiration und Amnioninfektionssyndrom bei Geburt, danach lethargisch und trinkschwach, Klumpfüße beidseits ab 18. Lebensmonat: Verzögerte Sprachentwicklung und im Verlauf Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von aggressivem Verhalten gegenüber der Mutter
1	Citalopram, unbekannte Dosis	39+4	Verzögerte motorische Entwicklung ab der Geburt, im 36. Lebensmonat noch vorhanden, Makrozephalie
1	Escitalopram 10mg	39+4	SGA (2590 g schwer, 46 cm lang), Gestationsdiabetes der Mutter
1	Amitriptylin 125mg	40+1	Makrosomie (4500g, 56cm), Assymptomatische Hypoglykämien nach Geburt (im Verlauf nach Nahrungsaufbau stabilisiert)
1	Quetiapin 400mg	41+5	Schwierige Geburt nach unauffälliger Schwangerschaft mit Not-Kaiserschnitt bei Kardiotokografie-Auffälligkeiten, APGAR-Score 6 ; 8, Nabelschnur-pH 7,09, danach 2 Tage auf der Neugeborenen-Intensivstation

**Gesamt: n = 7**

Im retrospektiven Teil der Studie lagen uns teilweise deutlich längere Beobachtungszeiträume vor.

Bei einem in der Schwangerschaft mit Clomipramin exponierten Kind sowie bei einem in der Schwangerschaft mit Lamotrigin und Lithium exponierten und einem nicht-exponierten

Kind konnten wir Daten der ersten fünf Lebensjahre gewinnen. Alle diese Kinder wurden nicht gestillt und zeigten bisher eine unauffällige Entwicklung.

Bei dem Kind mit der Makrozephalie und motorischer Entwicklungsverzögerung reichte der Beobachtungszeitraum bis zum 36. Lebensmonat.

Drei Kinder, die frühgeborenen Zwillinge und das Kind mit einer Sprachentwicklungsverzögerung, beobachteten wir bis zum 18. Lebensmonat.

Bei drei unauffälligen Kindern konnten wir nur Daten bis zur U4-Untersuchung sammeln (zwischen dem 3. – 4. Lebensmonat). Bei einem mit Lithium in der Schwangerschaft und Stillzeit exponiertem Kind und normaler Entwicklung sammelten wir Daten bis zur U5 (6.-7. Lebensmonat). Bei den restlichen vier Säuglingen konnten die Daten wie geplant bis zur U6-Untersuchung erhoben werden.

Im prospektiven Unterprojekt zeigte keines der gestillten Kinder Nebenwirkung der Psychopharmaka-Einnahme der Mutter während der Stillzeit und es konnten keine Störungen der kindlichen Entwicklung detektiert werden. Allerdings konnten wir von sieben Kindern (29,1 %) den Beobachtungszeitraum von einem Lebensjahr bis zur U6 vor Auswertung der Studie nicht vollenden. Bei fünf Säuglingen (20,8%) konnten wir nur Daten bis zur U4 sammeln, unter anderem bei dem Kind, das durch eine Notsectio bei CTG-Auffälligkeiten zur Welt kam, sich danach aber unauffällig entwickelte. Weiterhin konnten bei zwei (8,3%) sich unauffällig entwickelnden Kindern die Daten lediglich bis zur U5 erhoben werden.

## 7 Diskussion

### 7.1 Diskussion der Ergebnisse/Ziele der Studie und Vergleich

Bisher ist die Datenlage bezüglich der Assoziation und Interaktion von Psychopharmaka in der Muttermilch, dem Serum der Mutter und dem Serum des Neugeborenen sowie bezüglich der Sicherheit von Psychopharmaka in Hinblick auf die Entwicklung des Kindes bei stillenden Frauen noch unzureichend. Die Sicherheit der Medikamente während der Schwangerschaft betreffend, finden sich zwar mehr Studien, insbesondere bezüglich des Malformationsrisikos, aber über die längerfristige Entwicklung der Kinder gibt es noch nicht ausreichend Daten, wodurch die Unsicherheit bei vielen Frauen bestehen bleibt. Mithilfe des Therapeutischen Drug Monitoring als valides klinisches Messwerkzeug<sup>99</sup> können den schwangeren und stillenden Frauen objektiv messbare Werte präsentiert und somit mehr Sicherheit gegeben werden. Dies gilt jedoch nur für den Aspekt, in welchen Mengen sich das Psychopharmakon in Blut und Muttermilch anreichert. Das Therapeutische Drug Monitoring kann keine Aussage darüber machen, wie sich diese Konzentrationen letztendlich auf die Entwicklung der Kinder auswirken.

Basierend auf unseren gemessenen Daten diffundieren alle Psychopharmaka zu mehr oder weniger hohen Raten in die Muttermilch. Bis auf Venlafaxin ( $n = 4$ , C/D-Ratio MM = 5,11) und Lamotrigin, von dem wir allerdings nur eine Messung erheben konnten ( $n = 1$ , C/D-Ratio MM = 10,0) (sowie bei den Ausreißer-Werten von Sertralin), konnten nur relativ niedrige Medikamentenkonzentrationen in der Muttermilch gemessen werden. Die niedrigsten Werte konnten bei Clomipramin ( $n = 2$ , C/D MM = 0,0), Quetiapin ( $n = 4$ , C/D MM = 0,02) und Sertralin (mit Ausreißer  $n = 5$ , C/D MM = 0,63; ohne Ausreißer  $n = 3$ , C/D MM = 0,03) bestimmt werden.

Bei Sertralin zeigten zwei Patientinnen solch auffallend hohe Konzentrationen in der Muttermilch, dass wir diese Werte als Ausreißer werteten und alle Berechnungen und Abbildungen mit und ohne die jeweiligen Messungen kalkultierten. Die Ergebnisse bei den Berechnungen ohne die Ausreißer-Werte entsprechen eher den Ergebnissen, die in ähnlichen Studien gemessen wurden.

Bezüglich der Genese der Ausreißer-Werte von Sertralin könnte eine abweichende Zusammensetzung der Muttermilch Ursache für die stark erhöhten Konzentrationen sein. Zum einen könnte dies durch eine methodisch unterschiedliche Probenentnahme (Vorder- oder Hintermilch) ausgelöst sein. Die meisten Psychopharmaka sind lipidlöslich und gelangen über passive Diffusion in die Muttermilch.<sup>65</sup> Da in der Hintermilch aus der zweiten Stillhälfte mehr Lipide enthalten sind als in der Vormilch, wäre die Konzentration der lipidlöslichen Psychopharmaka hier höher,<sup>65</sup> was eine 1997 publizierte Studie über Medikamentenkonzentrationen von trizyklischen Antidepressiva in der Muttermilch mit separaten Spiegelbestimmungen in der Vorder- und Hintermilch bestätigte.<sup>97</sup> Zum anderen könnte bei den Frauen grundsätzlich eine unterschiedliche Zusammenstellung der Bausteine der Muttermilch vorgelegen haben.

Insbesondere der variierende pH-Wert (6,35 – 7,65<sup>112</sup>) in der Muttermilch und schon oben erwähnte unterschiedliche Lipid-Konzentrationen beeinflussen die Medikamentenkonzentrationen. Beides variiert im zeitlichen Verlauf postpartal (verschiedene Stadien der Laktogenese),<sup>69</sup> sodass die Milch zu verschiedenen Abnahmezeitpunkten unterschiedlich zusammengesetzt sein kann. Die Zeitpunkte, an denen die Frauen in unsere Studie eingeschlossen wurden, waren nicht genormt. Weiterhin variiert insbesondere der Lipid-Gehalt der Muttermilch zu verschiedenen Fütterungszeiten im Tagesverlauf (beispielsweise Fett-Peak in den frühen Morgenstunden).<sup>69</sup> Auch die Zeitpunkte der Probeentnahmen im Tagesverlauf waren bei unseren Probandinnen individuell unterschiedlich.

Andere Faktoren, die die Medikamentenkonzentration in der Muttermilch beeinflussen könnten, sind der Gehalt von Laktose und Lysozymen in der Muttermilch, die mütterliche Ausschüttung des Hormons Prolaktin, der Serum Albumin-Wert sowie die Elektrolyt-Konzentration in der Muttermilch insbesondere von Calcium und Phosphat.<sup>98</sup>

Ob diese Faktoren eine so große Streuung der Medikamentenkonzentrationen bedingen können, wie bei unseren Sertralin-Messwerten, ist unklar. Es wäre jedoch denkbar, dass dann auch bei anderen Medikamenten größere Streuungen der Messwerte vorhanden wären.

Da das Eindringungsvermögen eines Medikamentes in die Muttermilch bei einer M/P-Ratio < 1 als sehr gering gilt, sind Medikamente mit diesen Werten als eher unbedenklich zu werten

(Clomipramin (n = 2, M/P = 0), Quetiapin (n = 3, M/P = 0,03), Sertralin ohne Ausreißer (n = 3, M/P-Ratio = 0,08) ). Bei einer hohen M/P-Ratio ist von einer Anreicherung des Medikamentes in der Muttermilch auszugehen beispielsweise bei Mirtazapin (n = 3, M/P = 3,92), Venlafaxin (n = 2, M/P = 2,4) sowie Sertralin unter Einbeziehung der Ausreißer-Werte (n = 5, M/P = 5,32). Auch Escitalopram zeigte mit einer M/P von 1,62 bei 4 Messungen erhöhte Werte. Wie im Methodenteil bereits erwähnt, ist die M/P-Ratio bei niedriger mütterlicher Plasmakonzentration des Medikamentes mit Vorsicht zu genießen, da sie hoch ausfallen kann, während die tatsächliche Dosis für das exponierte Neugeborene nur gering ist. Dies könnte beispielsweise bei Escitalopram der Fall sein. Die absoluten Medikamentenspiegel in der Muttermilch waren eher niedrig angesiedelt.

Um zu errechnen, welche Dosis tatsächlich auf das exponierte Neugeborene übergeht, müsste man die AID („absolute infant dose“) errechnen. Diese errechnet sich, wie weiter unten im Diskussteil erläutert, aus der Medikamentenkonzentration in der Muttermilch multipliziert mit dem aufgenommenem Milch-Volumen/Tag.

Bei niedriger Medikamentenkonzentration in der Muttermilch, wäre die AID entsprechend niedrig, trotz gegebenenfalls hoher M/P-Ratio.

Vergleicht man unsere errechneten Ergebnisse für die C/D-Ratios und M/P-Ratios mit anderen kürzlich publizierten Studien, zeigte sich bei Schoretsanitis und Kollegen, die 2018 Exkretionsraten dreier Antidepressiva (Citalopram, Sertralin und Venlafaxin) in der Muttermilch verglichen, <sup>64</sup> Sertralin mit ähnlich niedrigen Werten bei der C/D- und M/P-Ratio. Auch die M/P-Ratio für Venlafaxin ähnelte unserem Wert in hohem Maße (M/P = 2,14 <sup>64</sup>, bei uns M/P = 2,41). <sup>64</sup> Die C/D-Ratio für Venlafaxin in der Muttermilch sowie im Serum fielen bei Schoretsanitis und Kollegen jedoch geringer aus (C/D Serum = 0,51, C/D MM = 1,36). <sup>64</sup> Für den Vergleich mit Citalopram lagen uns bedauerlicherweise nicht genügend Messungen für dieses Medikament vor.

Im Vergleich mit anderen veröffentlichten Studien zeigten sich beim trizyklischen Antidepressivum Amitriptylin Medikamentenkonzentrationen in der Muttermilch in ähnlicher Höhe wie in unserer Stichprobe. In einem Case Report von Breyer-Pfaff und Kollegen von 1995 wurden bei einer Tagesdosis von 175 mg beispielsweise Werte zwischen

24-27 ng/ml gleichzeitig in Serum und Muttermilch am ersten postpartalen Tag sowie Serumkonzentrationen zwischen 42-71 ng/ml an den Tagen 2-26 postpartal gemessen.<sup>113</sup> Hierbei war die Medikamentenkonzentration in der Muttermilch mit nur 23-38 ng/ml nachweisbar.<sup>113</sup> Im Serum des exponierten Neugeborenen konnte am 26. postnatalen Tag keine Medikamentenkonzentration nachgewiesen werden. Ebenso gab es keine Anzeichen für Nebenwirkungen auf das Neugeborene.<sup>113</sup> In einem Case Report von Brixen-Rasmussen aus dem Jahr 1982 (Tagesdosis 75 mg Amitriptylin, Steady State, Talspiegel) wurden Medikamentenkonzentrationen von 72 ng/ml in der Muttermilch ermittelt.<sup>114</sup> Nach einer Dosisreduktion auf 25 mg/d zeigten sich eine Medikamentenkonzentration in der Muttermilch von 30 ng/ml.<sup>114</sup> Im Serum des Säuglings wurden drei Wochen nach Beginn der Medikation mit Amitriptylin (75 mg/d) Konzentrationen von < 5 ng/ml nachgewiesen. Verglichen mit unseren Messwerten waren die Medikamentenkonzentrationen im Serum niedriger bei jedoch vergleichbar hohen Konzentrationen in der Muttermilch.

Bei Clomipramin erhoben Schimmel und Kollegen in einem 1991 veröffentlichten Case Report (n = 1, Tagesdosis 125 mg, Steady State) höhere Medikamentenkonzentrationen in der Muttermilch 10-14 Stunden nach Einnahme des Medikamentes.<sup>115</sup> Es wurden M/P-Ratios mit 1,04 und 1,62 berechnet.<sup>115</sup> Bei diesem Case Report ist erwähnenswert, dass aus dem Serum des Säuglings im Verlauf mehrfach Medikamentenkonzentrationen bestimmt wurden. Direkt nach der Geburt (in der Schwangerschaft exponiert) wurden hohe Medikamentenkonzentrationen im Serum des Neugeborenen gemessen (266 ng/ml). Diese fielen im Verlauf bis zu Tag 35 auf Konzentrationen von 9,8 ng/ml ab, wobei das Kind gestillt wurde bei weiterhin bestehender Clomipramin-Einnahme der Mutter.<sup>115</sup>

Interessanterweise unterschieden Yoshida und Kollegen in einer Studie von 1996 zwischen der Spiegelbestimmung von trizyklischen Antidepressiva jeweils in der Vorder- und in der Hintermilch, wobei sich zeigte, dass die Medikamentenkonzentrationen, wie auch zu erwarten, in der Hintermilch deutlich höher ausfielen (beispielsweise bei einer Probandin 60 ng/ml in der Vordermilch, 226 ng/ml in der Hintermilch bei einer Tagesdosis von 100 mg Clomipramin<sup>97</sup>), sodass die M/P-Ratio in der Vordermilch geringer ausfiel als in der Hintermilch (in dem oben genannten Beispiel M/P Vordermilch: 0,4, M/P Hintermilch: 1,4

<sup>97</sup>). Die Werte ähneln denen aus dem Case Report von Schimmel und Kollegen. <sup>115</sup> Insgesamt zeigten sich höhere Konzentrationen und M/P-Ratios im Talspiegel als in unserer Studie (n = 2, im Talspiegel jeweils kein Nachweis von Clomipramin in der MM; M/P = 0) bei jedoch kleiner Fallzahl bei uns.

Für Escitalopram bestimmten Rampono und Kollegen 2006 eine durchschnittliche M/P-Ratio von 2,2 (n = 8, Steady State, Tagesdosen 10-20 mg). <sup>116</sup> In einem Case Report von Castberg und Kollegen (n = 1, Steady State, Tagesdosis 5 und 10 mg jeweils in der ersten und in der 7 Woche postpartal) wurden M/P-Ratios mit 2,49 und 2,03 ermittelt. <sup>117</sup> Die Werte sind in etwa mit unseren Berechnungen vergleichbar (M/P = 1,62).

In einer Metaanalyse errechneten Weissmann und Kollegen 2004 für Sertralin den Mittelwert der M/P-Ratios von 0,9 <sup>118</sup> (n = 77, durchschnittliche Tagesdosis 83 mg), bei Oberlander und Kollegen 2005 wurde in einer klinischen Studie eine durchschnittliche M/P von 1,02 berechnet (n = 4, durchschnittliche Tagesdosis 87,5 mg, Steady State). <sup>119</sup> <sup>65</sup> Diese Werte sind höher als unsere berechnete M/P-Ratio ohne Ausreißer (0,10), aber deutlich niedriger als die M/P unter Einbeziehung der Ausreißer-Werte (5,32).

Venlafaxin zeigte in allen Forschungsarbeiten hohe Medikamentenspiegel in der Muttermilch sowie hohe M/P-Ratios (M/P = 4,1 bei n= 3, Steady State, unklare Tagesdosis, unterschiedliche Messzeitpunkt 12 h nach Medikamenteneinnahme <sup>120</sup>; M/P = 2,5 bei n = 6, Steady State, durchschnittliche Tagesdosis 244 mg, unterschiedliche Messzeitpunkt 12 h nach Medikamenteneinnahme <sup>121</sup>; M/P = 2,24 bei n = 10, Steady State, durchschnittliche Tagesdosis 100 mg, unterschiedliche Messzeitpunkte innerhalb 24 h nach Medikamenteneinnahme <sup>122</sup>), was zu unserer berechneten M/P-Ratio von 2,41 passt.

Mirtazapin zeigte in einer 2007 veröffentlichten Studie eine niedrigere M/P-Ratio (M/P = 1,1 bei n = 8, Steady State, durchschnittliche Tagesdosis 38 mg, unterschiedliche Messzeitpunkt 24 h nach Medikamenteneinnahme), <sup>123</sup> verglichen mit unserer M/P von 3,9. Jedoch gab es in unseren Messungen bei Mirtazapin einen sehr hohen T1-Wert in der Muttermilch, der verglichen mit den anderen Mirtazapin-Muttermilchkonzentrationen zum T1-Zeitpunkt als milder Ausreißer gewertet werden könnte und die hohe M/P erklären könnte.

Relativ viele publizierte Voruntersuchungen gibt es auch zu Quetiapin-Spiegelmessungen in der Muttermilch. Zusammenfassend kann man hierbei sagen, dass die Spiegel in der

Muttermilch oft niedrig bis nicht nachweisbar blieben, passend zu unseren Ergebnissen, teilweise aber auch höher ausfallen konnten.<sup>124,125</sup> In einem Case Report von Rampono und Kollegen 2007 beispielsweise (n = 1, Tagesdosis 400 mg) wurden hohe Spiegel eine Stunde nach Quetiapin-Einnahme beobachtet (165 µg/l). Im Verlauf der folgenden 24 h wurden regelmäßige Spiegelbestimmung durchgeführt. 12 Stunden nach der Einnahme bis zum Zeitpunkt der nächsten Einnahme war nur noch geringe Quetiapin-Konzentrationen nachweisbar (< 15 µg/l).<sup>125</sup> Es wurde hier eine M/P-Ratio für Quetiapin von 0,29 berechnet,<sup>125</sup> was annähernd unserer M/P von 0,03 entspricht.

Die Review-Artikel „Drugs in breastmilk“ von Newton<sup>69</sup> und „Use of Psychotropic Medications in Breastfeeding Women“ von Kronenfeld<sup>65</sup> geben eine gute Übersicht über die oben genannten Studien und nutzen dieselben oder ähnliche M/P-Ratios, am wahrscheinlichsten bedingt durch die Nutzung ähnlicher Datenquellen (LactMed-Drugs and Lactation Database) und Publikationen zu dem Thema.<sup>65,69</sup> Insgesamt gibt es verglichen mit unseren Ergebnissen viele Gemeinsamkeiten, jedoch auch einige oben genannte Unterschiede am wahrscheinlichsten begründet durch eine unterschiedliche Methodik und ungenügenden Fallzahlen sowie hoher interindividueller Varianz.

Die erste Frage, die wir mit unserer Forschungsarbeit beantworten wollten, war die Frage nach der Korrelation therapeutischer Medikamentenspiegel parallel in Serum und Muttermilch. Hier konnten wir zeigen, dass es eine Korrelation zwischen der Tagesdosis des Psychopharmakons mit der Medikamentenkonzentration im Serum jedoch nicht mit der Konzentration in der Muttermilch gab. Wir konnten bei keinem der Medikamente Korrelationen zwischen dem Serumtalspiegel und dem parallel bestimmten Medikamentenspiegel in der Muttermilch finden.

Vergleicht man das mit anderen publizierten Daten, gibt die schon oben erwähnte 2018 von Schoretsanitis und Kollegen veröffentlichte Studie, in der ebenfalls eine Korrelation der Tagesdosis von Citalopram mit dem Serumspiegel, jedoch nicht mit der Konzentration in der Muttermilch gezeigt werden konnte.<sup>64</sup> Es gab hier aber signifikante Korrelationen zwischen den Konzentrationen im Serum und in der Muttermilch.<sup>64</sup> Weiterhin zeigte diese Studie auch

eine positive Korrelation bei der Tagesdosis von Venlafaxin mit den Konzentrationen der aktiven Metabolite des Medikamentes in der Muttermilch.<sup>64</sup> Keine Korrelationen wurden bei dieser Studie hingegen bei Sertralin gefunden.<sup>64</sup>

Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten einerseits durch Unterschiede in der Methodik zu erklären sein. Zwar wurden beispielsweise in der 2018 von Schoretsanitis und Kollegen veröffentlichten Studie<sup>64</sup> Muttermilch und Serum ebenfalls im Steady State gewonnen, jedoch wurden die Proben nicht wie bei uns im Talspiegel gewonnen und die Asservierung fand ausschließlich von Tag 1-14 nach der Geburt statt. In unserer Studie erfolgte die Probengewinnungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Geburt. Eine Umstellung des Hormonhaushaltes und der Laktogenese postpartal hat Einfluss auf die Zusammensetzung der Muttermilch nach der Geburt und somit auch für die messbare Medikamentenkonzentration in der Muttermilch.<sup>69</sup> Somit sind Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten postpartal nur bedingt vergleichbar. Durch eine Gewinnung der Muttermilch im Talspiegel (T1) sowie zu genormten anderen Zeitpunkten im Tagesverlauf, kommt es bei uns zu einer besseren Vergleichbarkeit der gewonnenen Werte.

Auch der Vorgang der Probengewinnung von Muttermilch (Hintermilch oder Vormilch, welche Mengen) ist nur in wenigen Studien berücksichtigt worden.<sup>65</sup> Je nachdem in welchem Stadium des Stillens die Muttermilch asserviert wird, könnten die Medikamentenkonzentrationen variieren.

Weiterhin zeigten die Ergebnisse unserer Messungen, dass grundsätzlich eine hohe interindividuelle Varianz selbst zwischen Frauen mit der gleichen Medikation in ähnlicher Dosierung besteht. Eine allgemeine Vergleichbarkeit der Medikamentenkonzentrationen bei unterschiedlichen Frauen ist also ebenfalls nur bedingt möglich.

Vergleicht man die rekrutierten Patientengruppen miteinander sind diese teilweise von der Altersstruktur ähnlich (bei Schoretsanitis und Kollegen minimal 23 Jahre, maximal 41 Jahre<sup>64</sup>). Jedoch leidet die Vergleichbarkeit der Patientengruppen wiederum an Unterschieden beispielsweise in den Komorbiditäten oder Komedikationen.

Die zweite Frage, die es zu beantworten galt, war, in welchem zeitlichen Abstand zur Medikamenteneinnahme die niedrigste und wann die höchste Medikamentenkonzentration

in der Muttermilch zu finden ist. Eine solche Messung der Muttermilchmedikamentenkonzentrationen im Tagesverlauf zu unterschiedlichen Zeitpunkten konnten wir bei keiner anderen Publikation finden (ausgenommen weniger Einzelberichte, die aber aufgrund von unterschiedlichen Dosierungen, Einschlusszeitpunkten und zu kleinen Fallzahlen nur bedingt vergleichbar waren). Daher gab es keine verwertbaren Vergleichswerte.

Wir beobachteten, dass entweder grundsätzlich eher große Mengen oder nur geringe Mengen eines Medikamentes bei den jeweiligen Patientinnen in der Muttermilch gemessen werden konnten. Es gab dann auf diesem Niveau jedoch wenig gravierende Schwankungen im Tagesverlauf. Die Konzentrationen hielten sich relativ konstant auf dem niedrigen oder hohen Niveau (signifikante Korrelationen der Konzentrationen vom T5-Zeitpunkt zum T6-Zeitpunkt bestätigen dies). Auf diesem Niveau konnten dann interindividuell ganz unterschiedliche Verläufe im Tagesverlauf beobachtet werden. Es kann also ausgehend von unseren Daten keine allgemeingültige Regel aufgestellt werden, wann die niedrigsten oder höchsten Konzentrationen in der Muttermilch nach Einnahme des Medikamentes zu erwarten sind, beziehungsweise wann Konzentrationen ansteigen oder abfallen. Somit kann auch keine generelle Empfehlung gegeben werden, die Muttermilch beispielsweise zu einem bestimmten Zeitpunkt zu verwerfen oder einen bestimmten Zeitpunkt zum Stillen zu bevorzugen.

Aus diesem Grund würden wir aktuell bei allen stillenden Frauen, die Psychopharmaka einnehmen, empfehlen ein Therapeutisches Drug Monitoring durchführen zu lassen, um die unterschiedlichen Medikamentenkonzentrationen jeweils im Tagesverlauf messen zu können und hieran individuelle Empfehlungen fest zu machen.

Da es sich in unserer Studie nur um eine kleine Menge von Daten handelt, sind die Erhebungen bei größeren Patientengruppen mit einer angepassten Methodik bezüglich der Muttermilchgewinnung (Vorder- oder Hintermilch) und des Zeitpunktes der Probengewinnung postpartal unerlässlich. Gegebenenfalls könnte mit Hilfe eines größeren Datensatzes eine allgemeingültige Tendenz der Medikamentenkonzentrationen im Tagesverlauf erkennbar sein.

Das dritte Ziel unserer Arbeit war es zu untersuchen, ob die Exposition mit einem Medikament in Schwangerschaft und/oder Stillzeit Einfluss auf die Kindesentwicklung hatte. In Verbindung mit Psychopharmaka-Einnahme bei Stillenden wurde dies bisher wenig erforscht. Besser ist die Datenlage bei während der Schwangerschaft exponierten Kindern. In einem Review von Rusner und Kollegen aus dem Jahr 2016 über das Outcome nach der Geburt bei Patientinnen, die an bipolaren Störungen litten (mit und ohne Medikation) und bei ihren Neugeborenen, zeigte sich insgesamt ein schlechteres Geburtsoutcome im Vergleich zur Normalbevölkerung (beispielsweise vermehrte Notwendigkeit einer Geburtseinleitung, erhöhte Raten von Schwangerschaftshypertension und Blutungen unter der Geburt, mehr Notfall-Sectionen, höhere Prävalenz von kongenitalen Auffälligkeiten bei den Neugeborenen, höhere Raten von SGA-Neugeborene jedoch am wahrscheinlichsten durch erhöhten Nikotin-Konsum, mehr LGA-Neugeborene, reduzierte Mutter-Kind-Interaktion).<sup>126</sup>

Insgesamt zeigten in unserer Studie 7 der 27 (25,9 %) in der Schwangerschaft exponierten Neugeborenen mehr oder weniger schwerwiegende Auffälligkeiten postnatal. Diesen Prozentsatz generell mit der Allgemeinbevölkerung zu vergleichen macht wenig Sinn, da wir hier ein breites Spektrum von mehr oder weniger schwerwiegenden Komplikationen zusammengefasst haben. Es lohnt daher eine Analyse der einzelnen Auffälligkeiten.

Im Vergleich zu Daten aus der Allgemeinbevölkerung werteten wir die frühgeborenen Zwillinge nicht als Auffälligkeit, die auf die Psychopharmaka-Einnahme zurückzuführen ist (Zwillingen sind zu etwa 50 % Frühgeborene<sup>106,107</sup>).

Das SGA-Neugeborene mit 2590 g Geburtsgewicht in unserer Studie war das Kind einer Mutter, die an einer unipolaren Depression litt. Das makrosome Neugeborene war ebenfalls das Kind einer an einer unipolaren Depressionen erkrankten Mutter. Ob die Auffälligkeiten des Wachstums hierbei Effekte der Medikation oder der Erkrankung der Mutter an sich sind oder Effekte eines gänzlich unbekanntes Faktors, bleibt letztendlich unklar. Der Anteil der makrosomen Neugeborenen und SGA-Neugeborenen von jeweils 3,8 % unserer exponierten Kinder liegt nahe an den Werten der Allgemeinbevölkerung (siehe unten).

Antidepressiva und Antipsychotika wird das Risiko für Frühgeburtlichkeit, Geburtskomplikationen und für ein niedriges Geburtsgewicht nach gesagt.<sup>49</sup> Es gibt jedoch

Hinweise dafür, dass die erhöhten Raten an Frühgeburten und geringem Geburtsgewicht eher mit der depressiven Erkrankung der Mutter an sich als mit der Medikation zusammen hängen könnten.<sup>50,51</sup> In einer Studie von Mei-Dan und Kollegen aus dem Jahr 2015 zeigte sich, dass bipolare Störungen mit einem erhöhten Risiko für LGA-Neugeborene einhergehen, unipolare Depressionen jedoch mit SGA-Neugeborenen.<sup>127</sup>

Vergleicht man unsere Werte mit denen aus der Allgemeinbevölkerung, so entwickeln beispielsweise etwa 5% der deutschen Schwangeren ein Gestationsdiabetes,<sup>128</sup> bei etwa 2% der Schwangeren kommt es zu einer Frühgeburt, Mehrlingsschwangerschaften kommen bei 1,7% der Deutschen vor sowie Lageanomalien bei 1,5%.<sup>128</sup> LGA- und SGA-Neugeborene kommen mit einer Häufigkeit von 3-5% zur Welt.<sup>128,129</sup>

Beim Gestationsdiabetes sind die Frühgeburtsrate sowie die Rate für einen intrauterinen Fruchttod erhöht. Die Kinder kommen typischerweise makrosom auf die Welt, bedingt durch eine erhöhte Insulinausschüttung des Fetus, da dieser versucht die hohen Blutzuckerwerte zu kompensieren. Es kann während der Schwangerschaft zu einer Mangelversorgung des Kindes kommen, was eine gestörte Entwicklung der Organe zur Folge haben kann. Insbesondere die Lunge ist bei den Neugeborenen oft unterentwickelt, was zu einem Atemnotsyndrom postnatal führen kann. Die Kinder entwickeln nach der Geburt oft Hypoglykämien, da sie an die hohen Blutzuckerwerte der Mutter adaptiert sind und die erhöhte Insulinausschüttung postnatal noch anhält.<sup>130</sup> Auch für die Mutter hat der Gestationsdiabetes Risiken. Zum einen ist das Risiko für Harnwegs- und vaginale Infektionen mit dadurch gesteigerter Frühgeburtsrate erhöht. Ebenso kommt es häufiger zu Präeklampsien, die Zahl an Geburtseinleitungen, Kaiserschnitt-Entbindungen und Schulterdystokien steigt, wie auch die Rate an höhergradigen Dammrisse und transfusionspflichtige postpartale Blutungen.<sup>130</sup>

Auch bei Mehrlingsgeburten steigt das Risiko für Frühgeburten, intrauterine Wachstumsverzögerung und den intrauterinen Fruchttod.<sup>131</sup> Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer bei einer Zwillingsgeburt sind 36 Schwangerschaftswochen.<sup>131</sup> Eine Frühgeburt ist also der Regelfall und nicht die Ausnahme.

In der Einzelfallbetrachtung ist zu hinterfragen, ob die postnatalen Auffälligkeiten bei dem Neugeborenen, das unter der Geburt der Gefahr einer Hypoxie, einer Mekoniumaspiration

und eines Amnioninfektionssyndroms ausgesetzt war und sich in den folgenden zwei Tagen lethargisch und trinkschwach zeigte sowie ab dem 18. Lebensmonat eine verzögerte Sprachentwicklung zeigte, auf die Medikation und/oder die schwer erkrankte Mutter zurückzuführen waren oder auf einen gänzlich anderen, unbekanntem Faktor. Das klinische Bild entsprach nicht einer postnatalen Anpassungsstörung im klassischen Sinne (außer der Störung des Trinkverhaltens) bei jedoch nur unzureichender Dokumentation. Die Mutter hatte vor Beginn der Schwangerschaft Venlafaxin abgesetzt. In der Schwangerschaft kam es dann zu einer akuten Dekompensation ihrer Depression inklusive Angst- und Zwangsgedanken sowie Suizid- und auch Infantizidgedanken mit stationärem Aufenthalt in der Psychiatrie. Es wurde in diesem Rahmen eine Neueinstellung mit Mirtazapin und Citalopram ab dem sechsten Schwangerschaftsmonat begonnen. Ebenso nahm sie ab diesem Zeitpunkt Lorazepam über drei Wochen ein.

Selbige Überlegung gilt für das Baby mit der verzögerten motorischen Entwicklung seit der Geburt (Medikation in der Schwangerschaft und Stillzeit, Citalopram unbekannte Dosis), die bis in den 36. Lebensmonat vorhanden war.

Weiterhin zeigte das mit Citalopram, Mirtazapin sowie Lorazepam exponierte Neugeborene kongenitale Klumpfüße beidseits.

Die genaue Ursache für kongenitale Klumpfüße ist nicht geklärt. Es scheint sich um ein multifaktorielles Geschehen zu handeln. Als begünstigend gelten beispielsweise frühkindliche Hirnschädigungen, genetische Defekte, mechanische Störung der Fußentwicklung in der Embryonalperiode, Neuralrohrfehlbildungen, Primärdefekte in der Muskulatur sowie pathologische Zusammensetzungen der Kollagene.<sup>132</sup> Als Einflussfaktoren gelten auch eine intrauterine Lageanomalie und länger bestehender Fruchtwassermangel.

Aufgrund der vorerst sonst unauffälligen Entwicklung des Kindes erscheinen genetische Defekte, frühkindliche Hirnschädigungen, Muskeldefekte und Neuralrohrdefekte unwahrscheinlich. Auch lag keine intrauterine Lageanomalie vor und ein Fruchtwassermangel wurden ebenfalls nicht dokumentiert. Ein auslösender Faktor für die Klumpfußdeformität lässt sich bei unserem Neugeborenen nicht eruieren. Ein Zusammenhang zwischen einer Klumpfußdeformität und Psychopharmaka-Einnahme in der

Schwangerschaft wurde bisher noch nicht in der Literatur beschrieben, außerdem nahm die Mutter die Psychopharmaka erst ab dem sechsten Schwangerschaftsmonat ein. Weiterhin stellt der kongenitale Klumpfuß nach der Hüftdysplasie die zweithäufigste Skelettfehlbildung dar und ist somit keine Seltenheit.<sup>132</sup>

Zusammenfassend können wir selbstverständlich nicht ausschließen, dass es aufgrund der Psychopharmaka-Einnahme zu den dokumentierten Auffälligkeiten in unserer Studie kam. Allerdings muss auch immer bedacht werden, dass nicht nur die Medikamente als Auslöser für Auffälligkeiten bei den Neugeborenen in Betracht gezogen werden müssen, sondern auch die Erkrankung der Mutter selbst sowie zahlreiche andere Faktoren (Nikotin-, Alkohol-, Drogenabusus, Infektionen in der Schwangerschaft, genetische Faktoren u.v.m.).<sup>67</sup>

Wir gehen davon aus, da unser Anteil von postnatalen Auffälligkeiten insgesamt relativ hoch war, dass die Kombination aus fraglichem Medikamenteneffekt und der Erkrankung der Mutter sich zusätzlich auf die Rate der ohnehin zu erwartenden Komplikationen auswirkt. Ob eine Kausalität zwischen der Medikamenten-Einnahme und/ oder der Erkrankung der Mutter und der Komplikationsrate besteht, können wir letztendlich mit einer Beobachtungsstudie nicht heraus arbeiten. Hierfür bräuchte es Interventionsstudien, die aber aus ethischen Gründen nicht einfach durchführbar sind in Schwangerschaft und Stillzeit.

Das Unterlassen einer Therapie während der Schwangerschaft und Stillzeit kann eventuell schlimmere Folgen für das Kind haben als die Medikation mit Psychopharmaka in dieser Zeit. So ist durch die Unterbrechung der Medikation das Risiko für eine Exazerbation der psychischen Erkrankung deutlich erhöht.<sup>9,10</sup> Dies hat direkte Auswirkungen auf den mütterlichen Stress in der Schwangerschaft, was im schlimmsten Fall zu Geburtskomplikationen führen kann.<sup>4</sup> Weiterhin kann das Unterlassen der Therapie die Interaktion zwischen Mutter und Kind negativ beeinflussen. Dies kann auf längere Sicht negative Auswirkungen auf das Kind wie beispielsweise Defizite in der kognitiven und sozialen Entwicklung haben.<sup>2</sup> Die Mutter kann aufgrund einer Dekompensation ihrer Erkrankung gegebenenfalls nicht dazu in der Lage sein, sich selbstständig um ihr Kind zu kümmern. Hierbei sind sogar Suizid und Infantizid als Komplikationen einer insuffizienten Behandlung zu nennen.<sup>133,134</sup>

In der Literatur werden Anpassungsstörungen bei Neugeborenen, die während der Schwangerschaft mit Psychopharmaka exponiert waren, mit einer Häufigkeit von 20-30% angegeben.<sup>54</sup> In unserer Studie konnten bei keinem der untersuchten Kinder eine postnatale Anpassungsstörungen im klassischen Sinne dokumentiert werden (bis auf eine fragliche Ausnahme, die oben diskutiert wurde). Es lässt sich also vermuten, dass die bisher angenommenen Zahlen zu hoch gegriffen sind. Allerdings müsste man, um dieser Vermutung mehr Aussagekraft zu verleihen, validere Messinstrumente postnatal verwenden beispielsweise den Finnigan-Score zur Beurteilung eines neonatalen Abstinenzsyndroms.<sup>135</sup> Bei diesem Score werden 20 klinische Symptome erfasst wie Tremor, Krampfanfälle, übermäßiges Schreien, Trinkschwäche und eine auffällige Atmung.<sup>136</sup> Er stellt somit ein sensitiveres Instrument für die Beurteilung einer Anpassungsstörung dar als beispielsweise der APGAR-Score. Dies konnte im Rahmen unserer Studie nicht durchgeführt werden, sollte aber in zukünftigen Studien auf jeden Fall mit eingesetzt werden.

Ein weiterer wichtiger Punkt, den wir untersuchten, war die Korrelation der Medikamentenkonzentrationen im Serum und in der Muttermilch mit der Höhe des BMI. Psychopharmaka weisen durch ihre Lipophilie ein hohes Verteilungsvolumen auf. Sie verteilen sich demnach aus dem Blut in periphere Gewebe wie Fett, Skelettmuskulatur oder Haut und reichern sich dort an.<sup>137</sup> Folglich würde man erwarten, dass bei einem höheren Anteil dieser Gewebe, also bei Frauen mit einem höheren BMI, sich ein größerer Anteil der Medikamente im peripheren Gewebe anreichert und die Konzentrationen im Blut oder in der Muttermilch geringer zu messen sind als bei Frauen mit niedrigerem BMI bei gleicher Dosierung des Medikamentes.

Entgegen dieser Erwartungen konnten wir in unserer Studie zeigen, dass der BMI keinen relevanten Einfluss auf die Serum- und Muttermilchkonzentrationen von den am häufigsten genutzten Antidepressiva hat. Zu diesem Ergebnis kamen ähnliche Studien ebenso.<sup>138</sup>

## 7.2 Limitationen der Studie und Ausblick

Als Limitationen unserer Studie sind zum einen die unterschiedlichen Zeitpunkte der Muttermilch-Messungen postpartal zu nennen, die aufgrund der unterschiedlichen Stadien der Laktogenese und des allgemeinen Hormon-Stoffwechsels der Mütter zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit führen.

Weiterhin müsste bei weiteren Studien dieser Art die Gewinnung der Muttermilch mehr standardisiert werden, um beispielsweise signifikante Unterschiede im Fettgehalt (weniger Fett in der Vordermilch) so gering wie möglich zu halten, was wiederum zu einer besseren Vergleichbarkeit der Spiegel führen würde. In einer Spiegelbestimmung desselben Stillgangs aus der Vorder- und der Hintermilch hatten sich in einer Studie deutlich höhere Spiegel in der Hintermilch gezeigt.<sup>97</sup>

Im Gegensatz zu anderen Studien untersuchten wir in unserer Forschungsarbeit nicht nur die Medikamentenspiegel in der Muttermilch, sondern berücksichtigten auch die Entwicklung der Kinder im ersten Lebensjahr. Wie oben schon angeführt, wäre es für die Beurteilung des postnatalen klinischen Zustandes eines in der Schwangerschaft mit Psychopharmaka exponierten Neugeborenen nötig, genauere Messinstrumente zu verwenden (beispielsweise den Finnigan-Score zur Beurteilung eines neonatalen Abstinenzsyndroms). Eine enge Zusammenarbeit mit der jeweiligen Geburtsklinik und den pädiatrischen Erstuntersuchern wäre hier von Nöten. Im Zuge dieser Zusammenarbeit mit der Pädiatrie wäre es dann im Verlauf auch möglich Blut des Neugeborenen zu gewinnen, um auch dort die Medikamentenkonzentrationen im Serum bestimmen zu können. Dies wurde in manchen Studien<sup>65</sup> schon umgesetzt und kann noch mehr Auskunft über die tatsächliche Exposition des Babys geben.

Um spätere motorische und kognitive Entwicklungen der Kinder beurteilen zu können, müssten Messinstrumente wie beispielsweise der Entwicklungstests ET 6-6 verwendet werden (vom sechsten Lebensmonat bis zum sechsten Lebensjahr), der motorische, kognitive, soziale und emotionale Fähigkeiten testet sowie auch Fertigkeiten in der Sprachentwicklung. Auch die „Bayley Scales of Infant and Toddler Development“, die ebenfalls kognitive, motorische, Sprach-, sozial-emotionale und Alltagsfertigkeiten in den

ersten 42 Lebensmonaten testen, könnten ein nützliches Instrument sein um die Entwicklung der Kinder mit Hilfe von pädiatrisch geschultem Personal objektiver beurteilen zu können.

Als praktischer, behilfsmäßiger Parameter für die Abschätzung der Medikamentenmenge, mit der ein gestilltes Kind exponiert wird, sind die „absolute infant dose“ (AID) sowie die „relative infant dose“ (RID) zu nennen.<sup>69</sup>

Mit der „absolute infant dose“ (AID) kann man die totale Medikamentenmenge errechnen, die ein Neugeborenes pro Tag zu sich nimmt. Der aufgenommenen Milchmenge nähert man sich hierbei mit der Faustformel  $\text{Milcheinfuhr} = 0,15 \text{ l} \times \text{kg Körpergewicht des Neugeborenen}$ .<sup>64</sup>

$\text{AID} = \text{Medikamentenkonzentration in der MM} \times \text{Aufgenommenes Milch-Volumen/Tag}$

Daraus hätte sich dann mithilfe des Gewichtes der Mutter die RID errechnen lassen:

$\text{RID} = \text{AID} / \text{Dosis Mutter (mg/kg/d)}$ .<sup>69</sup>

Grundsätzlich wird eine  $\text{RID} < 10\%$  als „akzeptabel“ beim Neugeborenen angesehen, während eine  $\text{RID} > 25\%$  therapeutische Effekte auf das Neugeborene haben könnte.<sup>69</sup>

Da wir zu wenig Daten über das genaue Gewicht der Kinder zum T1-Zeitpunkt sammelten, konnten wir diese beiden Parameter nicht bestimmen, was in nachfolgenden Studien jedoch gemacht werden sollte.

Um Langzeitnebenwirkungen auszuschließen, müsste man in längerfristig angelegten, prospektiven Beobachtungsstudien die Entwicklung der Kinder über das erste Lebensjahr hinaus verfolgen.

Grundsätzlich kann man aus unseren Daten einen groben Eindruck über die Konzentrationen der unterschiedlichen Medikamente in der Muttermilch gewinnen. Um konkrete Aussagen machen zu können, konnten wir nicht genug Messungen der einzelnen Medikamentengruppen erheben. Hierfür sind Messungen mit größeren Stichproben aller Medikamentengruppen von Nöten.

Es zeigte sich, dass es sich bei einem Großteil unserer Stichprobe (70%) um Akademikerinnen handelte. Dies bestätigt zum einen, dass Frauen mit einem höheren Bildungsstand bei psychiatrischen Erkrankungen eher gewillt sind, einen Experten

aufzusuchen,<sup>5</sup> zum anderen zeigt unsere Studie somit lediglich einen Ausschnitt der Bevölkerung und kann nicht als repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung gewertet werden.

## 8 Fazit und Empfehlungen

1) Wir konnten eine Korrelation zwischen der Tagesdosis der Psychopharmaka und dem Talspiegel im Serum finden ( $p = 0,001$ ), jedoch keine Korrelation mit den Konzentrationen in der Muttermilch zum selbigen Zeitpunkt ( $p = 0,88$ ).

Ebenso korrelierten die T1-Werte im Serum nicht mit den T1-Werten in der Muttermilch bei der Analyse der einzelnen Medikamentengruppen oder der einzelnen Medikamente (SSRI, Trizyklica, Mirtazapin, Sertralin, Escitalopram). Man kann also nicht davon ausgehen, dass bei einem hohen Serumspiegel auch ein hoher Spiegel in der Muttermilch vorliegt.

2) Weiterhin stellten wir fest, dass es keine allgemeingültige Regel dafür geben kann, wie sich Medikamentenkonzentrationen in der Muttermilch im Tagesverlauf verhalten, aufgrund hoher interindividueller Variationen sowie aufgrund der Variationen, bedingt durch die unterschiedliche Medikation und Dosierung (Stichprobe der einzelnen Medikamentengruppen jeweils zu klein). Grundsätzlich gingen entweder eher große Mengen oder geringe Mengen in die Muttermilch über und die Konzentrationen schwankten dann auf diesem Niveau interindividuell verschieden im Tagesverlauf.

Relativ hohe Konzentrationen in der Muttermilch konnten bei Venlafaxin und Lamotrigin gemessen werden, während die niedrigsten Medikamentenkonzentrationen in der Muttermilch bei Clomipramin und Quetiapin sowie bei Sertralin (ohne Beachtung der Ausreißer-Werte), Escitalopram und Mirtazapin nachgewiesen wurden, sodass diese - von unserer Studie ausgehend - relativ sichere Optionen für stillende Frauen zu sein scheinen.

Bei einem unter Quetiapin gestillten, hospitalisierten Neugeborenen konnten wir Serum gewinnen ( $n = 1$ ), in dem Quetiapin nicht nachweisbar war.

3) Außerdem arbeiteten wir heraus, ob die Medikamentenexposition in der Schwangerschaft und/oder Stillperiode einen Einfluss auf die Entwicklung des Kindes in den ersten 12 Lebensmonaten hat. Es gab unserer Meinung nach zwei als auffällig zu wertende Verläufe postnatal nach Psychopharmaka-Exposition in der Schwangerschaft, bei denen es allerdings schwierig zu beurteilen war, ob diese aufgrund der Medikamente, der Erkrankung der Mutter oder anderer Faktoren zustande kamen oder ob es sich um Zufallsbefunde handelte.

74% der in der Schwangerschaft exponierten Kinder zeigten sich komplett unauffällig bezüglich APGAR, BE, Nabelschnur-pH, Geburtsgewicht, -länge und -kopfumfang sowie bezüglich postnataler Auffälligkeiten und Entwicklung in den ersten 12 Lebensmonaten.

Bei den Kindern, die durch die Muttermilch mit Psychopharmaka exponiert waren, lässt sich festhalten, dass, auch wenn teilweise relativ hohe Medikamentenkonzentrationen in der Muttermilch gemessen wurden (beispielsweise bei Venlafaxin), erfreulicherweise keiner der Säuglinge Nebenwirkungen oder Entwicklungsstörungen zeigte.

Weiterhin fanden wir heraus, dass der BMI der Probandinnen nicht mit den Medikamentenkonzentrationen im Serum oder der Muttermilch korrelierte (Spearman Rho Korrelation, alle  $p > 0.5$ ).

Wir berechneten die „concentration-by-dose-ratio“ (C/D) der jeweiligen Psychopharmaka jeweils für die Konzentrationen im Serum und in der Muttermilch sowie die „milk-to-plasma-ratio“ (M/P) und beim Vergleich mit anderen Studien konnten wir viele Gemeinsamkeiten mit unseren Messungen finden.

Bei der Berechnung der C/D in der Muttermilch zeigte Venlafaxin und Lamotrigin die höchsten Werte. Die niedrigsten Werte konnten bei Clomipramin, Quetiapin und Sertralin bestimmt werden.

Die höchsten Werte bei der Kalkulation der M/P-Ratio zeigten Mirtazapin und Venlafaxin. Die niedrigsten M/P-Ratios zeigten Clomipramin, Quetiapin sowie Sertralin ohne

Berücksichtigung der Ausreißer-Werte. Dies spricht für ein sehr geringes Eindringungsvermögen der Medikamente in die Muttermilch.

Um die Validität der Aussage über die Sicherheit der Medikamente, insbesondere zu den einzelnen Untergruppen, zu erhöhen und den stillenden Müttern bessere Empfehlungen geben zu können, ist das Sammeln und Analysieren von größeren Stichproben unerlässlich. Die Gewinnung der Muttermilch sollte hinsichtlich ihres Zeitpunktes postpartal (selbes Stadium der Laktogenese) sowie bezüglich der Art der Gewinnung standardisiert werden (Vordermilch und/oder Hintermilch). In Zusammenarbeit mit einer pädiatrischen Abteilung wäre es hilfreich die exponierten Kinder postnatal mit valideren Instrumenten zu untersuchen (Finnigan-Score) und eventuell Serum bei gestillten Kindern zu gewinnen um die Psychopharmaka-Exposition besser einschätzen zu können sowie die Bestimmung der „AID“ und „RID“ durchzuführen. Weiterhin sollte die Kindesentwicklung in längerfristig angelegten Studien über das erste Lebensjahr hinaus beobachtet werden.

Bisher bleibt der Einsatz von Antidepressiva und Antipsychotika während der Schwangerschaft und/oder Stillzeit eine individuelle Entscheidung, die Arzt und Patientin zusammen fällen müssen. Hierbei sind die potentiellen Risiken der Medikamente für das Neugeborene abzuwägen gegen die Schwere der psychischen Erkrankung der Mutter und dem dadurch bedingten Medikamentenbedarf. Weiterhin müssen die Vorteile des Stillens für Mutter und Kind mit einbezogen werden.

Wird bei dieser „Nutzen-Risiko-Rechnung“ eine Einnahme von Psychopharmaka als nötig erachtet, sollte ein Spezialist unter Berücksichtigung der aktuellsten Daten eine Sicherheitsevaluation des Medikamentes durchführen. Hierbei sollten Stoffe bevorzugt werden, die eine kurze Halbwertszeit, keine aktiven Metaboliten, eine hohe Protein-Bindung an mütterliche Plasmaproteine und eine niedrige Diffusionsrate in die Muttermilch aufweisen.<sup>65</sup>

Basierend auf unseren Daten würden wir während der Schwangerschaft und Stillzeit als antidepressive Medikation entweder SSRI-Antidepressiva (Sertralin, Escitalopram, etc.) oder Clomipramin empfehlen sowie als antipsychotische Medikation am ehesten Quetiapin.

Wenn es sich vermeiden lässt, würden wir aufgrund der hohen Konzentrationen in der Muttermilch eher nicht zu Venlafaxin oder Lamotrigin raten, auch wenn hier keine Auffälligkeiten bei den Kindern dokumentiert wurden.

Weiterhin zuträglich für die Kindersicherheit ist das Ermitteln und Verwenden der minimalen effektiven Dosis des Psychopharmakons. Wir empfehlen außerdem engmaschige klinische Kontrollen des gestillten Neugeborenen unter besonderer Beachtung von etwaigen Nebenwirkungen der Psychopharmakotherapie. Weiterhin sollten die Patientinnen mittels TDM aus dem Blut sowie aus der Muttermilch individuell beobachtet werden.

## 9 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit: Medikamentenspiegel in der Muttermilch und kindliche Entwicklung“

in der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie and Psychosomatik unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. Sarah Kittel-Schneider mit Unterstützung durch das TDM Labor des Zentrums für psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Würzburg ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht\*. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Bisher wurden keine der vorliegenden Ergebnisse der Arbeit in Publikationsorganen veröffentlicht.

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)

\*) im Falle des Nichtzutreffens entfernen

## 10 Referenzen

1. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5 Pt 1):1071-1083. doi:10.1097/01.AOG.0000183597.31630.db.
2. Murray L, Arteche A, Fearon P, Halligan S, Croudace T, Cooper P. The effects of maternal postnatal depression and child sex on academic performance at age 16 years: a developmental approach. *J Child Psychol Psychiatry.* 2010;51(10):1150-1159. doi:10.1111/j.1469-7610.2010.02259.x.
3. O'Hara MW, McCabe JE. Postpartum depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol.* 2013;9:379-407. doi:10.1146/annurev-clinpsy-050212-185612.
4. Goedhart G, Snijders AC, Hesselink AE, van Poppel MN, Bonsel GJ, Vrijkotte TGM. Maternal depressive symptoms in relation to perinatal mortality and morbidity: results from a large multiethnic cohort study. *Psychosom Med.* 2010;72(8):769-776. doi:10.1097/PSY.0b013e3181ee4a62.
5. Arsova S, Hadzhihamza K, Bajraktarov S, Isjanovski V. Treatment of Depressive Conditions in Pregnancy. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(11):2079-2083. doi:10.3889/oamjms.2018.433.
6. Hanley GE, Park M, Oberlander TF. Socioeconomic status and treatment of depression during pregnancy: a retrospective population-based cohort study in British Columbia, Canada. *Arch Womens Ment Health.* 2018;21(6):765-775. doi:10.1007/s00737-018-0866-6.
7. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(5):543-552. doi:10.1001/archpsyc.64.5.543.
8. DGBS e.V. und DGPPN e.V. S3-Leitlinie S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen: Langversion 1.4 Mai 2012, letzte Anpassung September 2012. *DGBS e.V. und DGPPN e.V.*

9. Larsen ER, Saric K. Pregnancy and bipolar disorder: the risk of recurrence when discontinuing treatment with mood stabilisers: a systematic review. *Acta Neuropsychiatr.* 2017;29(5):259-266. doi:10.1017/neu.2016.60.
10. Robinson GE. Treatment of schizophrenia in pregnancy and postpartum. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2012;19(3):e380-6.
11. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry.* 2007;164(12):1817-24; quiz 1923. doi:10.1176/appi.ajp.2007.06101639.
12. Viguera AC, Tondo L, Koukopoulos AE, Reginaldi D, Lepri B, Baldessarini RJ. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. *Am J Psychiatry.* 2011;168(11):1179-1185. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11010148.
13. Galbally M, Snellen M, Power J. Antipsychotic drugs in pregnancy: a review of their maternal and fetal effects. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(2):100-109. doi:10.1177/2042098614522682.
14. Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Pop VJM, Kushner SA, Bergink V. Risk of Postpartum Relapse in Bipolar Disorder and Postpartum Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 2016;173(2):117-127. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15010124.
15. Wolfgang Gaebel und Wolfgang Wölwer. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Schizophrenie: ROBERT KOCH INSTITUT Statistisches Bundesamt. *ROBERT KOCH INSTITUT Statistisches Bundesamt, Heft 50 Schizophrenie.* 2010;32(2):56. doi:10.1016/j.khinf.2010.03.002.
16. Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52(3):173-188.
17. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, et al. Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung : Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Nervenarzt.* 2014;85(1):77-87. doi:10.1007/s00115-013-3961-y.

18. Hillerer KM, Reber SO, Neumann ID, Slattery DA. Exposure to chronic pregnancy stress reverses peripartum-associated adaptations: implications for postpartum anxiety and mood disorders. *Endocrinology*. 2011;152(10):3930-3940. doi:10.1210/en.2011-1091.
19. Lonstein JS. Regulation of anxiety during the postpartum period. *Front Neuroendocrinol*. 2007;28(2-3):115-141. doi:10.1016/j.yfrne.2007.05.002.
20. Challacombe FL, Wroe AL. A hidden problem: consequences of the misdiagnosis of perinatal obsessive-compulsive disorder. *Br J Gen Pract*. 2013;63(610):275-276. doi:10.3399/bjgp13X667376.
21. McGuinness M, Blissett J, Jones C. OCD in the perinatal period: is postpartum OCD (ppOCD) a distinct subtype? A review of the literature. *Behav Cogn Psychother*. 2011;39(3):285-310. doi:10.1017/S1352465810000718.
22. Ayers S, McKenzie-McHarg K, Slade P. Post-traumatic stress disorder after birth. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*. 2015;33(3):215-218. doi:10.1080/02646838.2015.1030250.
23. I. Shlomi Polachek, L. Huller Harari, M. Baum and R.D. Strous. Postpartum Post-Traumatic Stress Disorder symptoms: The Uninvited Birth Companion. *Israel Medical Association Journal, Vol 14, June 2012*. 2012;(Vol 14):347-353. <https://www.ima.org.il/FilesUpload/IMAJ/0/38/19484.pdf>. Accessed October 22, 2019.
24. Benkert O, Hippus H. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009.
25. Schatzberg AF. New indications for antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 11:9-17.
26. Wong J, Motulsky A, Eguale T, Buckeridge DL, Abrahamowicz M, Tamblyn R. Treatment Indications for Antidepressants Prescribed in Primary Care in Quebec, Canada, 2006-2015. *JAMA*. 2016;315(20):2230-2232. doi:10.1001/jama.2016.3445.
27. Thies E, Hautzinger M. *Klinische Psychologie: Psychische Störungen kompakt: Mit Add-on*. 1. Aufl. Weinheim: Julius Beltz GmbH & Co. KG; 2009.

28. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965;122(5):509-522. doi:10.1176/ajp.122.5.509.
29. Albert PR, Benkelfat C, Descarries L. The neurobiology of depression--revisiting the serotonin hypothesis. I. Cellular and molecular mechanisms. *Philos Trans R Soc Lond , B, Biol Sci*. 2012;367(1601):2378-2381. doi:10.1098/rstb.2012.0190.
30. Bjorkholm C, Monteggia LM. BDNF - a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*. 2016;102:72-79. doi:10.1016/j.neuropharm.2015.10.034.
31. Seeman P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse*. 1987;1(2):133-152. doi:10.1002/syn.890010203.
32. Meltzer HY. The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophr Bull*. 1991;17(2):263-287. doi:10.1093/schbul/17.2.263.
33. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 2015;29(2):97-115. doi:10.1177/0269881114563634.
34. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2003;361(9369):1581-1589. doi:10.1016/S0140-6736(03)13306-5.
35. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*. 2005;19 Suppl 1:1-93. doi:10.2165/00023210-200519001-00001.
36. Riedel M, Müller N, Strassnig M, Spellmann I, Severus E, Möller H-J. Quetiapine in the treatment of schizophrenia and related disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(2):219-235.
37. Glick ID, Murray SR, Vasudevan P, Marder SR, Hu RJ. Treatment with atypical antipsychotics: new indications and new populations. *Journal of Psychiatric Research*. 2001;35(3):187-191. doi:10.1016/S0022-3956(01)00020-6.
38. Fountoulakis KN, Nimatoudis I, Iacovides A, Kaprinis G. Off-label indications for atypical antipsychotics: A systematic review. *Ann Gen Hosp Psychiatry*. 2004;3(1):4. doi:10.1186/1475-2832-3-4.

39. McKean A, Monasterio E. Indications of atypical antipsychotics in the elderly. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(1):5-7. doi:10.1586/17512433.2015.974557.
40. Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(5):394-402. doi:10.2146/ajhp130221.
41. Patkar AA, Peindl K, Mago R, Mannelli P, Masand PS. An Open-Label, Rater-Blinded, Augmentation Study of Aripiprazole in Treatment-Resistant Depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2006;8(2):82-87.
42. Knopf U, Hubrich-Ungureanu P, Thome J. Paroxetin-Augmentation mit Risperidon bei therapieresistenter Depression. *Psychiatr Prax*. 2001;28(8):405-406. doi:10.1055/s-2001-18610.
43. Schreiner A. Behandlung manischer Episoden bei bipolaren Störungen mit Risperidon. *Psychiatr Prax*. 2006;33 Suppl 1:S12-7. doi:10.1055/s-2005-867024.
44. J. E. P. Schrettenbrunner. Olanzapin in der Behandlung der manischen Episode einer bipolaren affektiven Störung. *Krankenhauspsychiatrie*. 2003;14:18-24. doi:10.1055/s-2003-40402.
45. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Patorno E, et al. Antipsychotic Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(9):938-946. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.1520.
46. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2397-2407. doi:10.1056/NEJMoa1312828.
47. Byatt N, Deligiannidis KM, Freeman MP. Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127(2):94-114. doi:10.1111/acps.12042.
48. Gao S-Y, Wu Q-J, Sun C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births. *BMC Med*. 2018;16(1):205. doi:10.1186/s12916-018-1193-5.

49. Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L, et al. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(4):436-443. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.684.
50. Cantarutti A, Merlino L, Monzani E, Giaquinto C, Corrao G. Is the Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight Affected by the Use of Antidepressant Agents during Pregnancy? A Population-Based Investigation. *PLoS ONE*. 2016;11(12):e0168115. doi:10.1371/journal.pone.0168115.
51. Jarde A, Morais M, Kingston D, et al. Neonatal Outcomes in Women With Untreated Antenatal Depression Compared With Women Without Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(8):826-837. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.0934.
52. Kieviet N, Dolman KM, Honig A. The use of psychotropic medication during pregnancy: how about the newborn? *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1257-1266. doi:10.2147/NDT.S36394.
53. Kieviet N, van Keulen V, van de Ven PM, Dolman KM, Deckers M, Honig A. Serotonin and poor neonatal adaptation after antidepressant exposure in utero. *Acta Neuropsychiatr*. 2017;29(01):43-53. doi:10.1017/neu.2016.30.
54. Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Sertralin. <https://www.embryotox.de/arsneimittel/details/sertralin/>. Accessed January 16, 2019.
55. Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(2):173-176. doi:10.1001/archpedi.160.2.173.
56. Man KKC, Tong HHY, Wong LYL, Chan EW, Simonoff E, Wong ICK. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;49:82-89. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.11.020.
57. Hagberg KW, Robijn AL, Jick S. Maternal depression and antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in offspring. *Clin Epidemiol*. 2018;10:1599-1612. doi:10.2147/CLEP.S180618.

58. Sujan AC, Öberg AS, Quinn PD, D'Onofrio BM. Annual Research Review: Maternal antidepressant use during pregnancy and offspring neurodevelopmental problems - a critical review and recommendations for future research. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018. doi:10.1111/jcpp.13004.
59. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CYX, Sim WS, Lim DY, Yeo W-S. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: An Update Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018. doi:10.1089/jwh.2018.7319.
60. Gentile S, Fusco ML. Neurodevelopmental outcomes in infants exposed in utero to antipsychotics: a systematic review of published data. *CNS Spectr*. 2017;22(3):273-281. doi:10.1017/S1092852916000699.
61. Molenaar NM, Kamperman AM, Boyce P, Bergink V. Guidelines on treatment of perinatal depression with antidepressants: An international review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018;52(4):320-327. doi:10.1177/0004867418762057.
62. Davanzo R, Copertino M, Cunto A de, Minen F, Amaddeo A. Antidepressant drugs and breastfeeding: a review of the literature. *Breastfeed Med*. 2011;6(2):89-98. doi:10.1089/bfm.2010.0019.
63. Newport DJ, Ritchie JC, Knight BT, Glover BA, Zach EB, Stowe ZN. Venlafaxine in human breast milk and nursing infant plasma: determination of exposure. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(9):1304-1310. doi:10.4088/JCP.08m05001.
64. Schoretsanitis G, Augustin M, Saßmannshausen H, Franz C, Gründer G, Paulzen M. Antidepressants in breast milk; comparative analysis of excretion ratios. *Arch Womens Ment Health*. 2018. doi:10.1007/s00737-018-0905-3.
65. Kronenfeld N, Berlin M, Shaniv D, Berkovitch M. Use of Psychotropic Medications in Breastfeeding Women. *Birth Defects Res*. 2017;109(12):957-997. doi:10.1002/bdr2.1077.
66. Uguz F. Second-Generation Antipsychotics During the Lactation Period: A Comparative Systematic Review on Infant Safety. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(3):244-252. doi:10.1097/JCP.0000000000000491.

67. Herba CM, Glover V, Ramchandani PG, Rondon MB. Maternal depression and mental health in early childhood: an examination of underlying mechanisms in low-income and middle-income countries. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(10):983-992. doi:10.1016/S2215-0366(16)30148-1.
68. Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Startseite. <https://www.embryotox.de/>. Accessed May 1, 2019.
69. Newton ER, Hale TW. Drugs in Breast Milk. *Clin Obstet Gynecol*. 2015;58(4):868-884. doi:10.1097/GRF.0000000000000142.
70. Cohen LS, Góez-Mogollón L, Sosinsky AZ, et al. Risk of Major Malformations in Infants Following First-Trimester Exposure to Quetiapine. *Am J Psychiatry*. 2018:appiajp201818010098. doi:10.1176/appi.ajp.2018.18010098.
71. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *The Lancet Neurology*. 2018;17(6):530-538. doi:10.1016/S1474-4422(18)30107-8.
72. Patorno E, Huybrechts KF, Bateman BT, et al. Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2245-2254. doi:10.1056/NEJMoa1612222.
73. Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Lamotrigin. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/lamotrigin/>. Accessed February 13, 2019.
74. Andrade C. Major Congenital Malformations Associated With Exposure to Antiepileptic Drugs During Pregnancy. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(4). doi:10.4088/JCP.18f12449.
75. Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry*. 2014;171(7):785-794. doi:10.1176/appi.ajp.2014.12111402.
76. World Health Organization. *Global strategy for infant and young child feeding*. Geneva: WHO; 2003.

- [https://www.who.int/nutrition/publications/gi\\_infant\\_feeding\\_text\\_eng.pdf](https://www.who.int/nutrition/publications/gi_infant_feeding_text_eng.pdf). Accessed January 22, 2019.
77. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129(3):e827-41. doi:10.1542/peds.2011-3552.
  78. Chantry CJ, Howard CR, Auinger P. Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children. *Pediatrics*. 2006;117(2):425-432. doi:10.1542/peds.2004-2283.
  79. Cushing AH, Samet JM, Lambert WE, et al. Breastfeeding Reduces Risk of Respiratory Illness in Infants. *American Journal of Epidemiology*. 1998;147(9):863-870. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009540.
  80. Duncan B, Ey J, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Taussig LM. Exclusive breastfeeding for at least 4 months protects against otitis media. *Pediatrics*. 1993;91(5):867-872.
  81. Duffy LC, Faden H, Wasielewski R, Wolf J, Krystofik D. Exclusive breastfeeding protects against bacterial colonization and day care exposure to otitis media. *Pediatrics*. 1997;100(4):E7.
  82. Pisacane A, Graziano L, Mazzarella G, Scarpellino B, Zona G. Breast-feeding and urinary tract infection. *J Pediatr*. 1992;120(1):87-89.
  83. Ortega-García JA, Ferrís-Tortajada J, Torres-Cantero AM, et al. Full breastfeeding and paediatric cancer. *J Paediatr Child Health*. 2008;44(1-2):10-13. doi:10.1111/j.1440-1754.2007.01252.x.
  84. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care*. 1994;17(1):13-19.
  85. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, et al. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA*. 2001;285(19):2461-2467.
  86. Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):755-760. doi:10.1016/j.jaci.2004.07.036.

87. Oddy WH, Sherriff JL, Klerk NH de, et al. The Relation of Breastfeeding and Body Mass Index to Asthma and Atopy in Children: A Prospective Cohort Study to Age 6 Years. *Am J Public Health*. 2004;94(9):1531-1537.
88. Kramer FM, Stunkard AJ, Marshall KA, McKinney S, Liebschutz J. Breast-feeding reduces maternal lower-body fat. *J Am Diet Assoc*. 1993;93(4):429-433.
89. Abedi P, Jahanfar S, Namvar F, Lee J. Breastfeeding or nipple stimulation for reducing postpartum haemorrhage in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD010845. doi:10.1002/14651858.CD010845.pub2.
90. Ram KT, Bobby P, Hailpern SM, et al. Duration of lactation is associated with lower prevalence of the metabolic syndrome in midlife--SWAN, the study of women's health across the nation. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(3):268.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2007.11.044.
91. Shema L, Ore L, Ben-Shachar M, Haj M, Linn S. The association between breastfeeding and breast cancer occurrence among Israeli Jewish women: a case control study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007;133(8):539-546. doi:10.1007/s00432-007-0199-8.
92. Siskind V, Green A, Bain C, Purdie D. Breastfeeding, menopause, and epithelial ovarian cancer. *Epidemiology*. 1997;8(2):188-191.
93. JANSEN J, WEERTH C, RIKSENWALRAVEN J. Breastfeeding and the mother–infant relationship—A review. *Developmental Review*. 2008;28(4):503-521. doi:10.1016/j.dr.2008.07.001.
94. Else-Quest NM, Hyde JS, Clark R. Breastfeeding, Bonding, and the Mother-Infant Relationship. *Merrill-Palmer Quarterly*. 2003;49(4):495-517. doi:10.1353/mpq.2003.0020.
95. Isaacs EB, Fischl BR, Quinn BT, Chong WK, Gadian DG, Lucas A. Impact of breast milk on IQ, brain size and white matter development. *Pediatr Res*. 2010;67(4):357-362. doi:10.1203/PDR.0b013e3181d026da.
96. Rivera-Calimlim L. The significance of drugs in breast milk. Pharmacokinetic considerations. *Clin Perinatol*. 1987;14(1):51-70.

97. Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar RC. Investigation of pharmacokinetics and of possible adverse effects in infants exposed to tricyclic antidepressants in breast-milk. *J Affect Disord.* 1997;43(3):225-237.
98. Glasier A, McNeilly AS. 10 Physiology of lactation. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1990;4(2):379-395. doi:10.1016/S0950-351X(05)80056-4.
99. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51(1-02):9-62. doi:10.1055/s-0043-116492.
100. Buist A, Norman TR, Dennerstein L. Breastfeeding and the use of psychotropic medication: a review. *J Affect Disord.* 1990;19(3):197-206. doi:10.1016/0165-0327(90)90092-m.
101. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):51.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2011.02.029.
102. Pötzsch O. Fertility in Germany before and after the 2011 Census: Still no Trend Reversal in Sight. [Comparative Population Studies, Vol 41, No 1 (2016) / Comparative Population Studies, Vol 41, No 1 (2016)]. 2016. doi:10.12765/CPOS-2016-07EN.
103. Obladen M, Maier RF, Barthlen W. *Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung.* 7., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Berlin: Springer; 2006. Springer E-book Collection.
104. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Ärzteblatt RD. Neonatologie: Apgar-Score bleibt relevant für das Mortalitätsrisiko. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/169012/Neonatologie-Apgar-Score-bleibt-relevant-fuer-das-Mortalitaetsrisiko>. Accessed February 25, 2019.
105. Mayatepek E. *Pädiatrie: Mit 327 Tab.* 1. Auflage. München u.a.: Elsevier, Urban und Fischer; 2007.
106. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ.* 2004;329(7467):675-678. doi:10.1136/bmj.329.7467.675.
107. SA Health - Operations. Pregnancy Outcome in South Australia 2008. Accessed April 1, 2020.

108. Krampfl E, Klein K. Frühgeburtlichkeit bei Mehrlingsschwangerschaften. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.* 2007;47(2):64-69. doi:10.1159/000100334.
109. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Ärzteblatt RD. The Prevention, Diagnosis and Treatment of Premature Labor (29.03.2013).  
<https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article/136062/The-prevention-diagnosis-and-treatment-of-premature-labor>. Accessed February 25, 2019.
110. ACOG Committee Opinion No. 348, November 2006: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. *Obstet Gynecol.* 2006;108(5):1319-1322.
111. Gestationsdiabetes mellitus (GDM) – Diagnostik, Therapie u. Nachsorge. *Diabetologie und Stoffwechsel.* 2012;7(S 02):S174-S184. doi:10.1055/s-0032-1325335.
112. Wilson JT, Brown RD, Cherek DR, et al. Drug excretion in human breast milk: principles, pharmacokinetics and projected consequences. *Clin Pharmacokinet.* 1980;5(1):1-66. doi:10.2165/00003088-198005010-00001.
113. Breyer-Pfaff U, Nill K, Entenmann KN, Gaertner HJ. Secretion of amitriptyline and metabolites into breast milk. *Am J Psychiatry.* 1995;152(5):812-813.  
doi:10.1176/ajp.152.5.812b.
114. Brixen-Rasmussen L, Halgrener J, Jørgensen A. Amitriptyline and nortriptyline excretion in human breast milk. *Psychopharmacology (Berl ).* 1982;76(1):94-95.  
doi:10.1007/bf00430765.
115. Schimmell MS, Katz EZ, Shaag Y, Pastuszak A, Koren G. Toxic neonatal effects following maternal clomipramine therapy. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1991;29(4):479-484.  
doi:10.3109/15563659109025744.
116. Rampono J, Hackett LP, Kristensen JH, Kohan R, Page-Sharp M, Ilett KF. Transfer of escitalopram and its metabolite demethylescitalopram into breastmilk. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;62(3):316-322. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02659.x.
117. Castberg I, Spigset O. Excretion of escitalopram in breast milk. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(5):536-538. doi:10.1097/01.jcp.0000231607.45402.b4.
118. Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ, et al. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry.* 2004;161(6):1066-1078. doi:10.1176/appi.ajp.161.6.1066.

119. Oberlander TF, Grunau RE, Fitzgerald C, Papsdorf M, Rurak D, Riggs W. Pain reactivity in 2-month-old infants after prenatal and postnatal serotonin reuptake inhibitor medication exposure. *Pediatrics*. 2005;115(2):411-425. doi:10.1542/peds.2004-0420.
120. Ilett KF, Hackett LP, Dusci LJ, et al. Distribution and excretion of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in human milk. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45(5):459-462. doi:10.1046/j.1365-2125.1998.00710.x.
121. Ilett KF, Kristensen JH, Hackett LP, Paech M, Kohan R, Rampono J. Distribution of venlafaxine and its O-desmethyl metabolite in human milk and their effects in breastfed infants. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53(1):17-22. doi:10.1046/j.0306-5251.2001.01518.x.
122. Rampono J, Teoh S, Hackett LP, Kohan R, Ilett KF. Estimation of desvenlafaxine transfer into milk and infant exposure during its use in lactating women with postnatal depression. *Arch Womens Ment Health*. 2011;14(1):49-53. doi:10.1007/s00737-010-0188-9.
123. Kristensen JH, Ilett KF, Rampono J, Kohan R, Hackett LP. Transfer of the antidepressant mirtazapine into breast milk. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(3):322-327. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02773.x.
124. Misri S, Corral M, Wardrop AA, Kendrick K. Quetiapine augmentation in lactation: a series of case reports. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(5):508-511. doi:10.1097/01.jcp.0000236656.70544.f3.
125. Rampono J, Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, Kohan R. Quetiapine and breast feeding. *Ann Pharmacother*. 2007;41(4):711-714. doi:10.1345/aph.1H555.
126. Rusner M, Berg M, Begley C. Bipolar disorder in pregnancy and childbirth: a systematic review of outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):331. doi:10.1186/s12884-016-1127-1.
127. Mei-Dan E, Ray JG, Vigod SN. Perinatal outcomes among women with bipolar disorder: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(3):367.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2014.10.020.

128. IQTIG. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2016.  
[https://iqtig.org/downloads/auswertung/2016/16n1gebh/QSKH\\_16n1-GEBH\\_2016\\_BUAW\\_V02\\_2017-07-12.pdf](https://iqtig.org/downloads/auswertung/2016/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2016_BUAW_V02_2017-07-12.pdf). Accessed June 5, 2019.
129. Wollmann HA. Zu klein bei Geburt (SGA). *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2004;152(5):528-535. doi:10.1007/s00112-004-0944-x.
130. Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bühner C, et al. Gestationsdiabetes mellitus (GDM) –Diagnostik, Therapie und Nachsorge ,. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2017;12(S 02):S218-S232. doi:10.1055/s-0043-116007.
131. Dudenhausen JW, Maier RF. Perinatal problems in multiple births. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(38):663-668. doi:10.3238/arztebl.2010.0663.
132. R. Krauspe, K. Weimann-Stahlschmidt, B. Westhoff, O. Eberhardt. AWMF-Leitlinie S1\_Kongenitaler\_Klumpfuß\_2012-07. *Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie*. 2012.
133. Appleby L, Mortensen PB, Faragher EB. Suicide and other causes of mortality after post-partum psychiatric admission. *Br J Psychiatry*. 1998;173:209-211. doi:10.1192/bjp.173.3.209.
134. Bourget D, Bradford JM. Homicidal parents. *Can J Psychiatry*. 1990;35(3):233-238. doi:10.1177/070674379003500306.
135. Kaltenbach K, Finnegan LP. Neonatal abstinence syndrome, pharmacotherapy and developmental outcome. *Neurobehav Toxicol Teratol*. 1986;8(4):353-355.
136. Western Australian Centre for Evidence Based Nursing & Midwifery. Modified Finnegan Neonatal Abstinence Score Sheet.
137. Greiner C. Verteilungsvolumen – Wie sich Substanzen im Körper verteilen. *NeuroTransmitter 3*. 2011:36-37. [http://www.unimedizin-mainz.de/fileadmin/kliniken/ps/Dokumente/Klinische\\_Pharmazie/verteilungsvol.pdf](http://www.unimedizin-mainz.de/fileadmin/kliniken/ps/Dokumente/Klinische_Pharmazie/verteilungsvol.pdf). Accessed June 3, 2019.
138. Unterecker S, Deckert J, Pfuhlmann B. No influence of body weight on serum levels of antidepressants. *Ther Drug Monit*. 2011;33(6):730-734. doi:10.1097/FTD.0b013e318237b0fa.