

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Psychopharmaka in der Schwangerschaft
Auswertung der Mainzer Geburtenkohorte 1991 – 2014

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Hanadi Mustafic
aus Sarajevo

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand:

Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

Tag der Promotion:

18. Dezember 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1 Psychische Erkrankungen	1
1.1.1 Häufigkeiten psychischer Erkrankungen	1
1.1.2 Behandlung psychischer Erkrankungen, speziell während der Schwangerschaft	2
1.1.3 Risikofaktoren einer Psychopharmakotherapie in der Schwangerschaft	3
1.2 Das Geburtenregister Mainzer Modell als Datengrundlage	4
1.3 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit	5
2. Literaturdiskussion	6
2.1 Psychiatrische Erkrankungen	6
2.1.1 Depressive Erkrankungen	6
2.1.2 Psychosen	11
2.1.3 Weitere psychiatrische Erkrankungen	13
3. Material und Methoden	15
3.1 Arbeitsweise des Geburtenregisters Mainzer Modell	15
3.1.1 Die MaMo Datenerhebung	16
3.1.2 Die MaMo Datenbank	16
3.1.3 Studiendesign, Datensatz und Exposition	17
3.1.4 Ein- und Ausschlusskriterien	17
3.1.5 Mütterliche Expositionsfaktoren	18
3.1.6 Relevante Faktoren und potenzielle Risikofaktoren, Definition	19
3.2 Daten, Statistik und Auswertung	20
4. Ergebnisse	23
4.1 Gesamtkohorte Mainzer Modell	23
4.2 Psychiatrische Erkrankungen und die Einnahme von Psychopharmaka	24
4.2.1 Deskription und Verteilung psychischer Erkrankungen im Studienkollektiv	24
4.2.2 Medikamentöse Therapie psychischer Erkrankungen	25
4.2.3 Aufschlüsselung der einzelnen Substanzgruppen	26
4.3 Trendanalyse der psychiatrischen Krankheitsbilder und entsprechender Medikamente im MaMo	27
4.3.1 Psychiatrische Erkrankungen im zeitlichen Verlauf	27
4.3.2 Trendanalyse zu den einzelnen Medikamentengruppen im MaMo	28

4.4 Vergleich anamnestischer Parameter im Geburtenregister MaMo	29
4.4.1 Untersuchung zeitlicher Trends soziodemografischer Parameter im Gesamtdatensatz und Studienkollektiv	31
4.5 Psychopharmaka und anamnestische Parameter	34
4.5.1 Antidepressiva	34
4.5.2 Antipsychotika	36
4.5.3 Regressionsanalyse mit uni- und multivariater Darstellung der Studienergebnisse	38
4.6 Kombinationstherapien im Studienkollektiv	39
4.6.1 Häufigkeit und Verteilung von Kombinationstherapien im MaMo	39
4.6.2 Aufschlüsselung der Substanzgruppen bei Kombinationstherapien	41
4.6.3 Zeitliche Trends von Kombinationstherapien über den Studienzeitraum im MaMo	42
5. Diskussion	44
5.1 Häufigkeiten und zeitlicher Trend psychiatrischer Erkrankungen	44
5.1.1 Depressionen und Antidepressiva im MaMo	44
5.1.2 Psychosen und Antipsychotika im MaMo	48
5.1.3 Angststörungen und Schizophrenie	50
5.2 Anamnestische und soziodemographische Einflussfaktoren bei Müttern mit psychiatrischer Erkrankung	51
5.2.1 Migrationshintergrund	52
5.2.2 Sozioökonomischer Status	54
5.2.3 Mütterliches Alter	55
5.2.4 Alleinstehende Mutter	57
5.2.5 Mütterliches Rauchen und weitere erfragte Suchtmittel	58
5.2.6 Wohnort	59
5.3 Kombinationstherapien im zeitlichen Verlauf und häufige Verschreibungsmuster	61
5.4 Stärken und Limitationen der Arbeit	64
6. Zusammenfassung	66
7. Literaturverzeichnis	69
8. Anhang	76
9. Danksagung	79
10. Tabellarischer Lebenslauf	80

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
DALY	<i>Engl.:</i> Disability-adjusted life years (Krankheitslast in einem Berichtsjahr)
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DSM-4/5-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, fünfte Edition, Textüberarbeitung)
D2	Dopamin Rezeptor D2
EPDS	Edinburgh-Postnatal-Depressions-Skala
EPMS	Extrapyramidales Syndrom
EUROCAT	<i>Engl.:</i> European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies (Europäisches Netzwerk populationsbezogener Register für die epidemiologische Überwachung angeborener Fehlbildungen)
FDA	<i>Engl.:</i> Food and Drug Administration (Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde)
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HSV-2	Herpes-simplex-Virus Typ 2
5-HT	5-Hydroxytryptamin
ICD-9/10	<i>Engl.:</i> International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
ID	Identifikationsnummer
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie und Informatik
IVF	In-vitro-Fertilisation
KI	Konfidenzintervall
KT	Kombinationstherapie
LGA	<i>Engl.:</i> Large for Gestational Age (Säuglinge, deren Gewicht bezogen auf das Gestationsalter > 10. Perzentile liegt)
MaMo	Mainzer Modell

MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
MDD	<i>Engl.:</i> Major depressive disorder (Schwere depressive Störung)
MT	Monotherapie
NARI	<i>Engl.:</i> Norepinephrine Reuptake Inhibitor (Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer)
NaSSA	<i>Engl.:</i> Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant (Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NPRPM	US-National Pregnancy Registry for Psychiatric Medication
OR	<i>Engl.:</i> Odds Ratio (Chancenverhältnis)
RR	<i>Engl.:</i> Risk Ratio (Risikoverhältnis)
SARI	<i>Engl.:</i> Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitor (Serotonin-Antagonisten und Wiederaufnahmehemmer)
SAS	<i>Engl.:</i> Serial Attached SCSI (Massenspeicher-Schnittstelle)
SES	Sozioökonomischer Status
SGA	<i>Engl.:</i> Small for Gestational Age (Säuglinge, deren Gewicht bezogen auf das Gestationsalter < 10. Perzentile liegt)
SNDRI	<i>Engl.:</i> Serotonin-Norepinephrine-Dopamine-Reuptake Inhibitors (Serotonin Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer)
SPSS	Statistical Package für Social Sciences
SSNRI/SNRI	<i>Engl.:</i> Selective Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors (Selektive Serotonin und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer)
SSRI	<i>Engl.:</i> Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren)
SSW	Schwangerschaftswoche
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TETZA	Tetrazyklische Antidepressiva
TZA	Trizyklische Antidepressiva
T3	Triiodthyronin
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem
ZR1	Zeitraum I (1991 – 1998)
ZR2	Zeitraum II (1999 – 2006)
ZR3	Zeitraum III (2007 – 2014)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Darstellung der Geburtenkohorte Mainzer Modell 1991 - 2014	23
Abbildung 2	Psychopharmakaeinnahme nach Medikamentenkategorien im MaMo (n = 217, 1991 - 2014)	25
Abbildung 3	Verteilung der einzelnen Medikamentengruppen im MaMo nach Jahren (n = 82.542; 1991 - 2014)	28
Abbildung 4	Anteil der Kombinationstherapien im MaMo 1991 - 2014 (n = 217)	39
Abbildung 5	Relativer Anteil der Kombinationstherapien nach Medikamentengruppen im MaMo (n = 217; 1991 - 2014)	40
Abbildung 6	Anteil der Mütter mit Einnahme einer Kombinationstherapie im MaMo 1991 - 2014 (n = 217)	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Psychische Erkrankungen im MaMo (n = 82.542; 1991 – 2014)	24
Tabelle 2	Vertretene Substanzgruppen im MaMo (n = 217; 1991 – 2014)	26
Tabelle 3	Häufigkeit und Trend psychiatrisch / neurologischer Erkrankungen (n = 217; 1991 - 2014)	27
Tabelle 4	Mütter mit psychatrischen Erkrankungen im Vergleich zu Nicht-Erkrankten (n = 82.542; 1991 - 2014)	30
Tabelle 5	Gesamtdatensatz Geburtenregister Mainzer Modell , Darstellung und Analyse relevanter Parameter und zeitlicher Trends in Analysezeiträumen (n = 82.542; 1991 - 2014)	32
Tabelle 6	Mütterliche Einnahme von Antidepressiva nach Zeiträumen im MaMo (n = 123; 1999 - 2014)	34
Tabelle 7	Uni- und multivariante Auswertung für die mütterliche Einnahme von Antidepressiva (n = 127) im Gesamtkollektiv MaMo (n = 82.325; 1991 - 2014)	35
Tabelle 8	Multivariantes logistisches Regressionsmodell für die Einnahme von Antidepressiva (n = 127) im MaMo (n = 82.542; 1991 - 2014)	35
Tabelle 9	Mütterliche Einnahme von Antipsychotika nach Zeiträumen im MaMo (n = 57; 1991 - 2014)	36
Tabelle 10	Univariante Auswertung für die mütterliche Einnahme von Antipsychotika (n = 57) im MaMo (n = 82.325; 1991 - 2014)	37
Tabelle 11	Multivariates logistisches Regressionsmodell für die Einnahme von Psycho- pharmaka (n = 217) im Gesamtkollektiv des MaMo (n = 82.542; 1991 - 2014)	38
Tabelle 12	Mütterliche Mono-/Kombinationstherapien mit Psychopharmaka im MaMo (n = 217; 1991 - 2014)	41
Tabelle 13	Darstellung der Psychopharmaka Kombinationstherapien und zeitlichen Trends im MaMo (n = 48; 1999 - 2014)	43

1. Einleitung

Volkskrankheiten oder auch „Zivilisationskrankheiten“ gehören definitionsgemäß zu den nicht übertragbaren Krankheiten, die mit einer großen Verbreitung sowie enormen wirtschaftlichen Auswirkungen (Behandlungskosten, Arbeitsunfähigkeit, Frühberentung) sozial ins Gewicht fallen. Als typisch hierfür gelten im 21. Jahrhundert Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, Diabetes, Arthrose und vor allem psychische Erkrankungen.

An der Spitze der 20 Hauptursachen für verlorene Lebensjahre (DALY) stehen depressive Störungen bei Frauen an zehnter Stelle, gefolgt von unspezifischen Rückenschmerzen und Darmkrebs (1).

1.1 Psychische Erkrankungen

1.1.1 Häufigkeiten psychischer Erkrankungen

Im Rahmen der 1998 erhobenen Bundes-Gesundheitssurvey betrug die Prävalenz psychischer Störungen in Deutschland 31,1% (2). In der 15 Jahre später durchgeführten „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) konnte eine 12-Monats-Prävalenz psychischer Störungen von 27,7% verzeichnet werden. Bezogen auf einzelne Geschlechter erfüllten etwa 33% der Frauen und 22% der Männer die Kriterien der aufgeführten psychischen Diagnosen. Somit ist demnach etwa jede dritte Frau in den letzten 12 Monaten von einer psychischen Störung betroffen gewesen und diese traten mit 43% häufiger bei Jüngeren (18 – 34 Jahre) als bei Älteren (65 – 79 Jahre) auf (3).

Die meisten psychischen Erkrankungen beginnen im frühen Erwachsenenalter. Psychosen treten meist im Alter zwischen 20 – 30 zum Vorschein und bei Berücksichtigung des in den letzten Jahrzehnten angestiegenen Alters der Erstgebärenden von etwa 30 Jahren lässt sich folgern, dass viele Frauen noch vor der Geburt Ihres ersten Kindes an einer psychischen Erkrankung leiden (4). Viele psychische Erkrankungen haben zudem einen biphasischen Verlauf oder neigen zu Rezidiven, was die Gefahr einer Chronifizierung mit sich bringt. Die Identifikation möglicher Risikofaktoren dient somit der Krankheitsprävention für Mutter und Kind.

1.1.2 Behandlung psychischer Erkrankungen, speziell während der Schwangerschaft

In der Therapie psychischer Erkrankungen werden unterschiedliche, zum Teil auch fächerübergreifende, individuelle Behandlungsansätze miteinander kombiniert. Neben einer nichtmedikamentösen Therapie wie der klassischen Psychotherapie, Wach- und Lichttherapie, Elektrokrampftherapie und anderen Verfahren, die zur Stimulation des Gehirns führen, bildet die medikamentöse Therapie ein Fundament in der Behandlung psychischer Erkrankungen (5). Meistens erfolgt je nach Schweregrad der Symptome eine Kombination aus Psychotherapie und Pharmakotherapie. In der Behandlung leichter bis mittelschwerer Depressionen ist primär eine Psychotherapie indiziert, während schwere Depressionen einer medikamentösen Therapie bedürfen.

Auch bei der Behandlung der Schizophrenie erfolgt eine Kombination aus Psychotherapie und Pharmakotherapie, wobei die Basistherapie das Antipsychotikum bildet (6). Bei der Psychopharmakotherapie unterscheidet man zwischen einer Akut- und Dauertherapie. Eine Akuttherapie beschränkt sich auf einen Zeitraum von wenigen Wochen, oft zunächst hochdosiert. Die Akuttherapie kann abgesetzt werden, indem man das Psychopharmakon sukzessive ausschleicht oder in einer Dauertherapie übergehen, mit dem Ziel einer Rezidivprophylaxe sowie Erhaltungstherapie (7).

Psychische Erkrankungen gehören zu den „Rückfallkrankungen“ und somit ist eine medikamentöse Dauertherapie eines der Grundpfeiler der Prophylaxe. Bei jungen Frauen im gebärfähigen Alter sollten Medikamente mit günstigem Sicherheitsprofil ohne erhöhte Embryotoxizität gewählt werden. Dies umgeht eine peripartale medikamentöse Neueinstellung und minimiert mögliche Nebenwirkungen. Obwohl die psychopharmakologische Therapie für eine unkomplizierte Schwangerschaft für Mutter und Kind wichtig sind, ist die epidemiologische Datenlage zur dauerhaften Medikation vor und während der Schwangerschaft schwach.

Eine eintretende Schwangerschaft bei bereits bestehender Einnahme von Psychopharmaka führt zu einer Nutzen-Risiko-Abwägung. Das Absetzen der Medikation birgt eine erhöhte Rezidivgefahr, einhergehend mit erhöhtem Stress und gefährlichem Substanzkonsum. Dies wiederum kann eine temporäre Akutmedikation erforderlich machen mit oftmals höheren Dosen und Kombinationen mehrerer Wirkstoffe. Das Fortführen einer bestehenden Medikation kann embryotoxische Effekte und weitere Schwangerschaftsrisiken bergen und

auch langfristig die emotionale/kognitive Entwicklung des Kindes beeinträchtigen. Erschwert wird die Entscheidungsfindung durch die Tatsache, dass für die meisten in der Psychiatrie verwendeten Medikamente (primär alle Antipsychotika und Antidepressiva) keine substanziellen Hinweise hinsichtlich ihrer Teratogenität vorliegen (4). Während in der Gruppe der Antidepressiva Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer derzeit das beste Sicherheitsprofil aufweisen, liegen für die Gruppe der Antipsychotika der ersten und zweiten Generation nur wenige Informationen über langfristige Risiken bezüglich der Entwicklung von Kindern aus einer In-utero-Exposition vor (8).

Zu berücksichtigen gilt, dass Schwangerschaft und Geburt als „stressiges“ Lebensereignis angesehen werden, einhergehend mit erhöhter mütterlicher Vulnerabilität für Ausbrüche von Krankheitsepisoden und Rezidiven bei bestehenden psychiatrischen Erkrankungen. Lange Zeit wurden der Schwangerschaft protektive Effekte bezogen auf die Rückfallhäufigkeit und Rezidivwahrscheinlichkeit zugeschrieben, jedoch konnten diverse Untersuchungen diesen Effekt nicht bestätigen (9). Eine stabile und kontinuierliche Medikation während der Schwangerschaft schützt auch in der postpartalen Phase vor einem erneuten Ausbruch und reduziert das Risiko einer Chronifizierung der psychischen Erkrankung. Postpartale Depressionen und Psychosen zeigen ein erhöhtes Auftreten bei Frauen mit positiver Krankheitsvorgeschichte und können in einem Notfall für Mutter und Kind bis hin zum Infantizid enden (10).

Letztlich besteht die Schwierigkeit der Behandlung von psychischen Erkrankungen in der Schwangerschaft darin die optimale Einstellung für die Mutter zu finden, ohne sich fetotoxisch oder teratogen auf das Ungeborene auszuwirken. Dies geschieht unter Berücksichtigung des erhöhten peri- und postpartalen Exazerbationsrisikos, aufgrund einer erhöhten mütterlichen Vulnerabilität in der Schwangerschaft und Postpartalzeit.

1.1.3 Risikofaktoren einer Psychopharmakotherapie in der Schwangerschaft

Eine nicht unbedeutende Rolle in der Therapiesteuerung während der Schwangerschaft spielt der soziodemographische Hintergrund der Mütter. Auch die Frage welche Gruppe an Frauen sich mehrheitlich hinter der erhöhten Einnahme von Psychopharmaka verbergen, konnte in der Literatur bisher nicht ausreichend geklärt werden, wobei sich bisher insgesamt nur wenige Studien dieser Thematik angenommen haben. Die Datenlage fokussiert sich zunehmend auf die Postpartalzeit. In einer prospektiven französischen Studie aus dem Jahr

2014, die sich mit den Prädiktoren für postpartale Depressionen in einer ausgewählten Mittelschicht auseinandersetzte, konnten unter den Hauptrisikofaktoren an einer postpartalen Depression zu erkranken Migrationsstatus, körperliche Misshandlung, Geburtskomplikationen sowie bereits bestehende Depressionen während der Schwangerschaft identifiziert werden (11).

Um eine ausreichende Basis für Prophylaxe und frühzeitige Präventionsmaßnahmen zu bilden sind Untersuchungen an großen Kollektiven notwendig. Hierzu soll im Rahmen dieser Arbeit ein Beitrag geleistet werden. Mit Hilfe von standardisierten Erfassungen des Geburtenregisters Mainzer Modell (MaMo) in der Region Rheinhessen soll auch die soziodemographische Zusammensetzung der betroffenen Mütter näher untersucht werden, um Faktoren für mögliche Korrelationen identifizieren zu können.

1.2 Das Geburtenregister Mainzer Modell als Datengrundlage

Das Mainzer Modell erfasst als populationsbezogenes, prospektives Geburtenregister Prävalenzen zu angeborenen Fehlbildungen und bietet bei einem Bevölkerungsbezug von 95% eine sehr hohe Vollzähligkeit. Eine komplette Geburtenkohorte, d. h. alle Neugeborenen (mit und ohne Fehlbildung), wurden standardisiert gleich von 2/1990 – 6/2016 in der Region Rheinhessen untersucht. Primäres Ziel des MaMo ist es angeborene Fehlbildungen bei Neugeborenen und Feten zu diagnostizieren und Fehlbildungsprävalenzen, zeitliche Trends sowie mögliche Ursachen zu identifizieren. Neben der körperlichen Untersuchung des Kindes und der Erfassung der kindlichen Parameter und Basisdaten zum Vater werden bei einem unsektionierten Kollektiv von Frauen alle mütterlichen Daten aus dem Mutterpass und Hebammenunterlagen zur Schwangerschaft, inklusive Sozial- und Familienanamnese, aktiv und standardisiert erhoben.

Das Geburtenregister ermöglicht aber auch andere Fragestellungen zur Mutter, da Expositionsdaten miterfasst werden. Durch die gleichzeitige Erhebung einer direkten Kontrollgruppe der Primärfrage (alle Kinder bei denen keine Fehlbildung diagnostiziert wurde; somit eine Vollerfassung) können epidemiologische Studien mit Fragestellungen zu mütterlichen Risikofaktoren durchgeführt werden (12). Das MaMo stellt durch das standardisierte Vorgehen und die hohe Vollzähligkeit und Vollständigkeit der benötigten

Parameter eine einmalige Ausgangslage für die hier folgende Fragestellung dar. Ein weiterer positiver Fakt ist die genaue Dokumentation ärztlich verschriebener Medikamente vor und während der Schwangerschaft.

1.3 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Die Datengrundlage bildet ein Datensatz von 82.542 dokumentierten Lebendgeburten im Zeitraum von 1991 – 2014. Es werden Trends und Verteilungen psychiatrischer Erkrankungen sowie der eingenommenen Psychopharmaka unter Berücksichtigung soziodemografischer Parameter am Kollektiv der schwangeren Frauen berechnet.

In der vorliegenden Arbeit gilt es folgende zentrale Fragen zu klären:

- 1) Welche ärztlich diagnostizierten psychiatrischen Krankheitsbilder und entsprechende Medikamente wurden wie häufig in Mainz behandelt bzw. verordnet?
- 2) Wie entwickelten sich diese über den Studienzeitraum?
- 3) Gibt es hierbei einen Zusammenhang von Psychopharmakaeinnahme in der Schwangerschaft und anamnestischen Parametern?
- 4) Welche Kombinationstherapien von Psychopharmaka wurden angegeben und gab es über den Studienzeitraum Veränderungen?

2. Literaturdiskussion

2.1 Psychiatrische Erkrankungen

Die Gruppe der psychiatrischen Erkrankungen ist eine heterogene Gruppe mit jeweils unterschiedlichen Ausprägungen von Symptomatik und Schweregrad und akuten oder chronischen Krankheitsepisoden. Es gibt unterschiedliche Systeme zur Klassifikation und in der neusten erweiterten Auflage des DSM-5-TR (2022), herausgegeben von der American Psychiatric Association, werden psychiatrische Erkrankungen nach wie vor in verschiedene Achsen eingeteilt mit dem Ziel der internationalen Vergleichbarkeit (13).

Zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen während der Peripartalzeit zählen Depressionen. Mit einer Prävalenz von ca. 12% treten Depressionen während der Schwangerschaft ähnlich häufig auf wie bei gleichaltrigen nicht schwangeren Frauen (14). Josefsson et al. zeigten 2001 in ihrer Publikation, dass postpartal über 13 % der Frauen an Depressionen litten und insgesamt mehr Fälle mit maternalen Depressionen dokumentiert wurden (15). Angststörungen gehören mit einer Prävalenz von 13% ebenso zu den häufig auftretenden psychiatrischen Erkrankungen während der Schwangerschaft. Sie treten oft kombiniert mit depressiven Störungen auf, sodass eine klare Abgrenzung aufgrund der Komorbidität oft schwierig erscheint (14).

Psychosen gehören laut Kühner et al. (2016) zu den psychiatrischen Erkrankungen, die während der Schwangerschaft erneut exazerbieren können und mit einem erhöhten Rückfallrisiko einhergehen. Sie treten in der Allgemeinbevölkerung mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 3% auf (14, 16). In der Literatur finden sich wenig Angaben zu den Häufigkeiten peripartaler Psychosen, da der Fokus mehr auf die Postpartalzeit gerichtet ist (Wochenbettpsychosen). Die Prävalenz liegt bspw. bei postpartalen Psychosen mit ca. 0,2% deutlich niedriger als bei den peripartalen Depressionen. Die Häufigkeit von Angststörungen und Schizophrenien während der Schwangerschaft ist im Vergleich zur Normalbevölkerung stabil (14).

2.1.1 Depressive Erkrankungen

Zu den bekanntesten und häufigsten psychiatrischen Erkrankungen gehören Depressionen. Aufgrund der deutlichen Zunahme der Häufigkeit ist die klinische Relevanz des

Erkrankungsbildes von großer Wichtigkeit und Aktualität. Depressionen gehören zu den affektiven Störungen und gehen mit einer veränderten Stimmung einher. Zu den Hauptmerkmalen einer Depression gehören nach ICD-10 eine gedrückte Stimmung, der Verlust von Interesse und Freude sowie ein allgemein verminderter Antrieb. Die Einteilung erfolgt nach Symptomausprägung, Polarität und zeitlichem Verlauf. Je nach Schweregrad der Symptome können Depressionen leicht, mittel oder schwer verlaufen. Wichtig ist der zeitliche Verlauf, da eine Differenzierung zwischen einzelnen depressiven Episoden und Rezidiven erfolgen muss. Bei Störungen über zwei Jahre spricht man von Dysthymie (17).

Bezogen auf die Schwangerschaft erfolgt die Einteilung nach Auftreten der Symptomatik in prä- und postpartale Depressionen. Die Klassifizierung bildet die Grundlage für die Therapie. Je schwerer der Ausprägungsgrad der Symptome, desto wahrscheinlicher wird eine medikamentöse Therapie und der Einsatz einer Kombination mit mehreren Wirkstoffen. Erschwert wird die Diagnosestellung während der Schwangerschaft, da physiologische Veränderungen (Antriebslosigkeit, Müdigkeit, Appetitlosigkeit) sich mit diagnostischen Symptomen einer Depression überschneiden und somit leicht übersehen werden können (18). Pränatale Depressionen können dazu führen, dass weniger geburtshilfliche Untersuchungen in Anspruch genommen werden oder gefährliche Substanzen wie Alkohol, Zigaretten und Drogen konsumiert werden (19).

Diese Arbeit behandelt die präpartale Erkrankung mit medikamentöser Therapie vor und in der Schwangerschaft. Frauen erkranken doppelt so häufig wie Männer mit oftmals früherem Krankheitsausbruch (20, 21). Frauen verfügen demnach über unterschiedliche affektive, biologische und kognitive Eigenschaften. Dies ist bedingt durch affektive Unterschiede im Temperament und Beziehungsverhalten, biologische Faktoren beeinflusst durch Genetik und weibliche Hormone sowie kognitive Bewältigungsstrategien, die häufiger mit Grübeln und negativen Gedanken einhergehen (22). Ohne Auslösefaktoren „stressful life events“ kommt es aber zu keiner Erkrankung. Weitere Ursachen, die im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Depression stehen sind multiple biochemische Prozesse, wie beispielsweise eine Verarmung an Monoaminen (Monoamin-Mangel-Hypothese) und erhöhte Cortisolwerte durch eine gesteigerte Erregbarkeit der HHN-Achse (21, 23).

Zudem spielt auch der soziodemografische Hintergrund eine Rolle. In einem Review von Hübner-Liebermann et al. aus dem Jahr 2012 wurden weitere Risikofaktoren wie eine Vorgeschichte psychiatrischer Erkrankungen, mangelnde soziale Unterstützung und Beziehungskonflikte als signifikant identifiziert (24). Da es sich bei vielen Untersuchungen

um Risikokollektive kleiner Größe handelt und diese nur eingeschränkt auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar sind, soll diese Arbeit bei der Identifikation mütterlicher Merkmale helfen, die einen Risikofaktor für Depressionen und psychische Erkrankungen in einem Real Life Ansatz darstellen. Es sollen Schätzwerte für die Häufigkeit der Risikofaktoren und ggf. Zusammenhänge herausgearbeitet werden.

Medikamentöse Therapie mit Antidepressiva

Antidepressiva

Antidepressiva gehören zu den gängigsten Vertretern in der Gruppe der Psychopharmaka und werden primär zur Behandlung von Depressionen sowie Angst- und Zwangsstörungen eingesetzt (25). Antidepressiva beeinflussen Neurotransmittersysteme im ZNS und werden anhand ihres Wirkmechanismus und der Selektivität für spezifische Rezeptoren eingeteilt. Die Wirkung basiert auf der Monoaminhypothese. Durch eine verminderte Monoaminkonzentration im ZNS entstehen depressive Symptome. Dieser Mangel an Botenstoffen im Gehirn soll medikamentös behoben werden, indem es beispielsweise präsynaptisch zu einer Wiederaufnahmehemmung der Monoamine kommt. Die Hypothese ist als ein Einflussfaktor in einem multifaktoriellen Geschehen anzusehen (26).

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Als Therapeutikum der Wahl gelten SSRI. Die neuere Substanzgruppe verfügt über eine selektive Wirkung und hemmt gezielt die Wiederaufnahme vom Serotonin in die Präsynapse. Dadurch kommt es zu einer besseren Verträglichkeit und weniger Nebenwirkungen im Vergleich zu TZA. Sertralin und Citalopram gelten als erste Wahl bei der Neueinstellung während Schwangerschaft und Stillzeit (27).

Trizyklische Antidepressiva (TZA)

Diese Substanzgruppe gehört zu den ältesten und wirksamsten Antidepressiva. Als nicht selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer hemmen sie die Wiederaufnahme von Transmittern. Aufgrund der unselektiven Rezeptoraffinität kommt es auch zu einer Erhöhung anderer Botenstoffe wie Histamin und Acetylcholin, mit zahlreichen Nebenwirkungen/Toxizität (Sedation, Gewichtszunahme, Kardiotoxizität) und macht sie

somit nicht zum Mittel der ersten Wahl (28). Bei Eintritt einer Schwangerschaft kann bspw. Amitriptylin dennoch bei gut eingestellter Medikation fortgesetzt werden (29).

Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI, SSNRI)

SNRI (Alt. SSNRI) hemmen zusätzlich zu der Aufnahme von Noradrenalin auch die Serotoninaufnahme in die präsynaptische Endigung und in der Schwangerschaft kann bei Depressionen und Angsterkrankungen bspw. Venlafaxin verwendet werden. Aufgrund der Nebenwirkungen (Übelkeit, Absetzphänomene) ist es hier ein Reservemittel (27).

Tetrazyklische Antidepressiva (TETZA)

Tetrazyklische Antidepressiva führen primär zu einer Konzentrationserhöhung von Noradrenalin im synaptischen Spalt, was sich positiv auf die Stimmung auswirkt. Durch zusätzliche Wirkungen am Serotonin-Rezeptor und Histamin-H1-Rezeptor kommt es auch in dieser Gruppe zu zentralen Wirkungen wie Sedation (30). Vertreter der Substanzgruppe sind Mianserin und Maprotilin, sie gelten nicht als Mittel der ersten Wahl während Schwangerschaft und Stillzeit (27).

Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI)

Durch die selektive Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin kommt es folglich zu einer Konzentrationserhöhung im synaptischen Spalt mit einer schnell einsetzenden antriebssteigernden Wirkung. Reboxetin als Vertreter der Gruppe spielt in der klinischen Praxis eine untergeordnete Rolle, da eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit nicht sicher nachgewiesen werden konnte (31).

Weitere Antidepressiva

Die folgenden Substanzen finden in der Behandlung während der Schwangerschaft im MaMo keine Anwendung, werden aber zur Vollständigkeit mitaufgeführt.

1) Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

Durch Hemmung des Enzyms Monoaminoxidase kommt es zu einer Konzentrationserhöhung von Monoaminen (Noradrenalin, Serotonin). Mögliche Nebenwirkungen können arterielle Hypertonie und eine verminderte Plazentaperfusion sein (32).

2) Selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (SNDRI)

Durch die selektive Blockade erhöhen SNDRI die Konzentration von Noradrenalin und Dopamin im synaptischen Spalt (33).

3) Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA)

Als gängige Substanz gilt in der Gruppe der NaSSA Mirtazapin. Es zeigt eine Ähnlichkeit zu den TZA und blockiert neben Serotonin- und Noradrenalinrezeptoren auch Histamin-H1-Rezeptoren. Die Wirkung ist schlafanstoßend, sedierend und antiemetisch (34, 35).

4) Weitere selten eingesetzte Antidepressiva wie Melatonin-Analoga (Agomelatin) sowie Serotonin-Antagonisten und Wiederaufnahmehemmer (SARI) wie Trazodon spielen in der Schwangerschaft aufgrund einer begrenzten Datenlage keine Rolle (4, 36).

Die Auswirkungen der intrauterinen Exposition von Antidepressiva auf das Neugeborene wurden von Gastaldon et al. (2023) in einer Studie für Pharmakovigilanz auf Grundlage der Vigibase Datenbank untersucht. Insgesamt zeigten sich bei 379 Neugeborenen postpartale Anpassungsstörungen wie Atembeschwerden, erhöhte Reizbarkeit, Tremor oder Probleme bei der Nahrungszufuhr. Verantwortlich für die Symptomatik waren vor allem Vertreter aus der Gruppe der Trizyklischen Antidepressiva, gefolgt von anderen Antidepressiva und SSRIs. Bei Polypharmazie und durchgehender Exposition bestand zusätzlich das erhöhte Risiko der Zunahme der Symptome (37).

In einer amerikanischen Kohortenstudie von Suarez et al. (2022) wurde im Studienzeitraum von 2000 – 2015 auf der Basis von Krankenversicherungsdaten bei über drei Millionen schwangeren Frauen insgesamt 145.702 Mütter mit einer Einnahme von Antidepressiva ab der 19. SSW identifiziert. Bei diesen Müttern wurde verglichen mit nicht exponierten Frauen kein erhöhtes Risiko ermittelt ein Kind mit einer spezifischen Neuroentwicklungsstörung (i.e. Autismus, ADHS, Verhaltensstörung, etc.) zu bekommen. Darüber hinaus wurden noch spezifische Lernstörungen, Sprachentwicklungsstörungen und intellektuelle Behinderungen berücksichtigt. Die maximale Beobachtungsdauer betrug 14 Jahre. Unabhängig davon zeigte sich, dass die Einnahme von Antidepressiva während der Schwangerschaft als wichtiger Marker zu sehen ist und ein frühzeitiges Screening bei Kindern mit erhöhtem Risiko einer Neuroentwicklungsstörung zu empfehlen ist (38).

2.1.2 Psychosen

Psychosen können vor allem im Zusammenhang mit Schizophrenien sowie wahnhaften und bipolaren Störungen im Rahmen multipler psychiatrischer Erkrankungen auftreten. Die Kernmerkmale sind das Vorhandensein von Halluzinationen und Wahnvorstellungen. Psychotische Störungen beginnen häufig im jungen Erwachsenenalter. Abhängig von der Genese können sich erstmalige Manifestationen im Alter von 20 – 30 Jahren zeigen und akut oder chronisch-rezidivierend verlaufen. Grundsätzlich werden Psychosen in die drei Kategorien (idiopathisch, medikamentös-toxisch und organisch) eingeteilt (39). In einer von Perälä et al. (2007) veröffentlichten Arbeit wurde in der Allgemeinbevölkerung eine Lebenszeitprävalenz von 3 – 3,48% ermittelt im Laufe des Lebens an einer Psychose zu erkranken (16).

Die besondere Wochenbettpsychose betrifft ca. 0,1 – 0,2% der Mütter. Bei 60% der Frauen mit einer postpartalen Psychose findet sich in der Vorgeschichte eine positive psychiatrische Krankheitsanamnese. Als mögliche Auslöser werden „stressful life events“ sowie genetische Risikofaktoren, veränderte hormonelle Einflüsse und Gehirnfunktion diskutiert. Psychosen treten während der Schwangerschaft eher selten auf (40). Ein groß angelegtes Review aus dem Jahr 2020 konnte 30 signifikante Risikofaktoren für eine maternale Psychose identifizieren, darunter Multipara, Infektionskrankheiten wie HSV-2, mangelnde Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen sowie multiple Schwangerschaftskomplikationen (Hypoxie, SGA, LGA) (41). Somit zählen Schwangere mit Symptomen einer Psychose zu Risikoschwangerschaften und können bei mangelnder Behandlung in seltenen Fällen zum Suizid oder Infantizid führen (14).

Medikamentöse Therapie mit Antipsychotika

Bei den Antipsychotika (synonym: Neuroleptika) handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Medikamenten mit antipsychotischem und sedierendem Wirksamkeitsschwerpunkt bei unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil (42). Sie finden Anwendung in der Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, manischen Episoden und bipolarer Störungen, aber auch bei Angst- und Zwangserkrankungen sowie Schlafstörungen (31, 43). Antipsychotika unterscheiden sich in ihrer Potenz (niedrig, mittel, stark) und können in Substanzen der älteren 1. Generation (Atypika) und der neueren 2. Generation (Typika) eingeteilt werden. Ihre Wirkweise beruht auf der Dopaminhypothese, bei welcher eine

Überaktivität von dopaminergen Neuronen im ZNS angenommen wird und die mit Hilfe einer D2-Rezeptorblockade durch Antipsychotika gehemmt werden. Antipsychotika antagonisieren noch weitere Rezeptoren (NMDA-, 5HT-, GABA-) im ZNS (42). Derzeit existiert in Deutschland kein Antipsychotikum, das eine offizielle Zulassung während der Schwangerschaft hat. Somit handelt es sich bei der Einnahme von Antipsychotika während der Schwangerschaft um einen Off-Label-Use, der auf weitere psychiatrische Erkrankungen ausgeweitet wurde (44).

Substanzen der 1. Generation haben eine hohe Affinität zum D2-Rezeptor und verursachen durch die unspezifische Blockierung aller dopaminerg Bahnen häufig extrapyramidale Nebenwirkungen (EPMS) wie parkinsonähnliche Symptome (Früh- und Spätdyskinesien). Hochpotente klassische Antipsychotika wirken stark antipsychotisch, wenig sedierend und verursachen häufig EPMS. Niederpotente Substanzen hingegen weisen ein günstigeres Nebenwirkungsprofil auf und wirken primär sedierend aber wenig antipsychotisch (45). Antipsychotika der 2. Generationen gelten unabhängig von einer Schwangerschaft als besser verträglich, da sie mit weniger EPMS einhergehen und gleichzeitig eine sehr gute antipsychotische Wirksamkeit besitzen. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählt das metabolische Syndrom. Diese Substanzen werden bevorzugt in der langfristigen Anwendung eingesetzt (6).

Neben Vertretern wie Clozapin und Aripiprazol werden in Schwangerschaft oder Stillzeit bevorzugt Quetiapin oder Risperidon eingesetzt (46). In einer Studie von Viguera et al. (2023) wurden Daten der US-National Pregnancy Registry for Psychiatric Medication (NPRPM, Programm für Pharmakovigilanz) von 373 Frauen im Alter von 18 – 45 Jahren untersucht, die während der Schwangerschaft ein SSRI/SSNRI oder Antipsychotikum der 2. Generation eingenommen hatten. Ca. $\frac{1}{3}$ der exponierten Neugeborenen zeigten Anpassungsstörungen (Schwierigkeiten bei der Atmung/Nahrungszufuhr) und die Ausprägung der Symptome zeigte sich in der Gruppe der Antidepressiva und 2. Generation Antipsychotika als vergleichbar (47).

Lithium

Lithium gehört zu den Stimmungsstabilisatoren (Mood Stabilizer) und spielt eine wichtige Rolle in der Behandlung bipolarer affektiver und schizoaffektiver Störungen sowie in der Akutbehandlung der Manie. Die genaue Wirkung von Lithium ist nicht vollständig geklärt und die Einnahme zeigt bei gesunden Patienten keinen klinischen Effekt. Es bedarf

aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite einer engmaschigen Kontrolle des Wirkspiegels, da sonst die Gefahr einer Intoxikation besteht (6). In Schwangerschaft und Stillzeit ist die Umstellung auf ein besser steuerbares atypisches Antipsychotikum zu präferieren (4). In einer schwedischen Kohortenstudie von Hastie et al. nahmen 434 (0,05% der in die Studie eingeschlossenen Frauen) Lithium während der Schwangerschaft ein und es zeigte sich ein 2-/3-fach erhöhtes Risiko für neonatale Komplikationen (Frühgeburtlichkeit, Wachstumsretardierungen, Herzfehlbildungen) (48).

Benzodiazepine (z.B. Midazolam und Lorazepam)

Benzodiazepine gehören zu der Gruppe der Anxiolytika und Hypnotika. Sie modulieren im ZNS die Wirkung von GABA und reduzieren die Erregbarkeit von Nervenzellen und wirken zudem antikonvulsiv sowie muskelrelaxierend. Durch das hohe Abhängigkeitspotenzial und die Gefahr einer Toleranzentwicklung werden Benzodiazepine nur kurzfristig eingesetzt (6). In der Schwangerschaft und Stillzeit finden sie hauptsächlich in der Akutbehandlung von Angst- und Spannungszuständen Anwendung. Mit zunehmender Dauer der Therapie können peri- und postpartale kindliche Komplikationen (bspw. Anpassungsstörungen) eintreten (4).

Antiepileptika (z.B. Valproinsäure, Carbamazepin oder Lamotrigin)

Das Haupteinsatzgebiet der Antiepileptika (Antikonvulsiva) ist die Behandlung epileptischer Anfälle. Eine weitere Indikation ist die Therapie psychiatrischer Erkrankungen und hier können sie als Stimmungsstabilisatoren bei bipolaren Störungen oder in der Akutbehandlung manischer Episoden eingesetzt werden (49). In den Mainzer Daten wurden vor allem Kombinationen von Psychopharmaka mit Antiepileptika dokumentiert. Substanzen wie Valproinsäure und Carbamazepin haben ein teratogenes Potenzial (4).

2.1.3 Weitere psychiatrische Erkrankungen

Angsterkrankungen gehören mit einer 12-Monats-Prävalenz von 15,3% in der Allgemeinbevölkerung zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen. Frauen sind mehr als doppelt so häufig betroffen (21,3% vs. 9,3%) (3). Während der Schwangerschaft zeigen sich keine wesentlich erhöhten Prävalenzen und Angsterkrankungen zeigen eine hohe Komorbidität mit weiteren psychiatrischen Erkrankungen (bspw. affektive Störungen) (14).

Nichtaffektive psychotische Störungen wie die Schizophrenie zeigen eine Lebenszeitprävalenz von 1% und bergen ebenfalls kein erhöhtes Erkrankungs- und Rückfallrisiko während der Schwangerschaft (14, 50). Neben einer genetischen Prädisposition sind die genauen Ursachen der Krankheitsentstehung nicht geklärt. Schizophrenien können mit psychotischen Symptomen (Halluzinationen, Wahn) einhergehen und sich in Störungen des Denkens, Verhaltens, Kognition und Antriebs äußern (50).

Für die vorliegende Arbeit spielt das Krankheitsbild der Epilepsie keine Rolle. Da Antiepileptika auch zur Behandlung psychiatrischer Krankheitsbilder eingesetzt werden, musste hinsichtlich der Erkrankung differenziert werden.

3. Material und Methoden

3.1 Arbeitsweise des Geburtenregisters Mainzer Modell

Das populationsbezogene Geburtenregister MaMo existiert seit 1990 und dient primär der prospektiven, aktiven Erfassung von Fehlbildungen (immer angeboren) in der Region Mainz/Rheinhausen. Das Register hat eine Vollzähligkeit von über 95%, bei ca. 3.500 Geburten/Jahr. Der Begriff Fehlbildung ist klar durch WHO sowie EUROCAT (European Registration of Congenital Anomalies and Twins) definiert. Unter einer großen Fehlbildung (Synonym: Missbildung, Anomalie, Malformation) versteht man eine Abweichung der Form von Körper oder Organ, die zu einer Beeinträchtigung der Lebensfähigkeit führt und einer Behandlung bedarf. Zum Zeitpunkt der embryonalen Organogenese, grob dem ersten Trimenon der Schwangerschaft, kann es z.B. durch Gendefekte, chromosomale Störungen, Infektionen, physikalische/chemische Noxen (exogen) oder Medikamente während der Schwangerschaft zu einem morphologischen Defekt kommen.

Bedenkt man, dass angeborene Fehlbildungen für ein Drittel aller pädiatrischen stationären Aufnahmen verantwortlich sind und in etwa jedes 16. Neugeborene mit einer großen Fehlbildung auf die Welt kommt, wird ersichtlich wie wichtig eine standardisierte Beobachtung und Dokumentation angeborener Fehlbildungen ist (51). Im MaMo können durch aktive Surveillance Prävalenzen, Risikofaktoren sowie mögliche Ursachen für die Entstehung von Fehlbildungen erforscht werden. Deutschlandweit ist es das einzige Register, das eine komplette Geburtenkohorte dokumentiert, da die Daten von Kindern ohne Fehlbildung (Vergleichsgruppe) ebenso komplett miterfasst werden, wie die Daten der Kinder mit angeborener Malformation. Somit lassen sich auch zeitliche und regionale Trends abbilden und Maßnahmen zur Prävention und Qualitätskontrolle ableiten.

Darüber hinaus gehört eine Weiter-/Mitbehandlung der betroffenen Familien sowie das Führen von Spezialsprechstunden (Skelettdysplasie, Kleinwuchs-Formen) zu den Aufgaben des MaMo. Im Zeitraum von 1990 – 2014 wurden populationsbezogen 84.272 Lebendgeborene, Totgeborene (Tod nach der 20 SSW; Gewicht >500g), Spontanaborte (> 15 SSW) sowie induzierte Aborte dokumentiert und nach einem standardisierten Procedere untersucht. Durch den Einschluss von Totgeborenen und Aborten (Daten aus Pränatalzentren und Pathologischen Instituten) wird einem Selektionsbias entgegengewirkt.

3.1.1 Die MaMo Datenerhebung

Eine einheitliche Erfassung der Daten wird durch Verwendung eines standardisierten Diagnoseschlüssels in allen ehemals drei Mainzer Geburtskliniken gewährleistet. Dies sind die Universitätsfrauenklinik, das Katholisches Klinikum Mainz und bis 2012 das St. Hildegardis Krankenhaus. Sechs Wochen vor der geplanten Geburt des Kindes kommt es durch Hebammen zur Erfassung anamnestischer Routinedaten in den Bereichen Familien- und Sozialanamnese, Schwangerschaftsverlauf und Substanzexposition (Medikamente, Drogen). Die aktiv erhobenen Daten werden auf den Mainzer Erhebungsbögen dokumentiert und einmal jährlich digitalisiert. In der Neonatologie und klinischer Genetik ausgebildete Ärzte/innen führen im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung U2 (3. bis 7. Lebensjahr) eine allgemein pädiatrische Untersuchung durch und achten besonders auf das Vorhandensein von großen/kleinen morphologischen Fehlbildungen. Zusätzlich erfolgt routinemäßig bei allen Kindern eine Sonografie der Nieren.

Bei Bedarf können Chromosomenanalysen oder ergänzende Untersuchungsmethode wie eine Echokardiografie angefordert werden. Komplettiert wird die Datenerhebung durch Angaben aus dem Mutterpass und Akten der Gynäkologie, bei Totgeburten und Aborten aus der Kinderpathologie oder Perinatalmedizin der Universitätsklinik Mainz. Die Dokumentation und Auswertung der Daten unterliegt den datenschutzrechtlichen Vorschriften und erfolgt anonym nach Einwilligung der Mütter innerhalb der Aufnahmedokumentation zur allgemeinen wissenschaftlichen Verwendung von Routinedaten, wie auch in der Universitätsmedizin und an Lehrkrankenhäusern üblich. Ein Rückschluss des Datensatzes auf die Person(en) ist nur unter Zuhilfenahme der Geburtenbücher durch autorisierte Mitarbeiter möglich. Der digitalisierte Datensatz unterliegt der Plausibilitäts- und Konsistenzprüfung durch dieselben Mitarbeiter.

3.1.2 Die MaMo Datenbank

Die Daten liegen in pseudonymisierter Form vor und die digitale Speicherung der Formulare erfolgt anhand einer Doppeleingabe der Datensätze in einer .csv Datenbank. Jährlich wird der bestehende Gesamtdatensatz um die neuen Datensätze ergänzt und vor der Erweiterung eingehend geprüft und korrigiert. In Zusammenarbeit mit dem IMBEI (Institut für medizinische Biometrie und Informatik) und bis 2012 noch mit der Abteilung der Umweltepidemiologie DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum) werden die aggregierten

Daten in eine SAS-Datenbank eingegeben und auf den gesicherten Servern der Universitätsmedizin Mainz gespeichert.

3.1.3 Studiendesign, Datensatz und Exposition

Bei dieser vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Querschnittsanalyse der prospektiv erhobenen, pseudonymisierten Kohorte mit dem Ziel einer Darstellung der Häufigkeitsverteilung und des Zeitverlaufs der mütterlichen Therapie mit Psychopharmaka während der Schwangerschaft. Der Identifikator wurde nach Erstellen des Analysedatensatzes gelöscht.

Zur Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit liegt der gesamte Datensatz des Mainzer Geburtenregisters im Zeitraum von 1990 – 2014 zugrunde. Der Datensatz umfasst 84. 272 Lebendgeborene. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden drei gleich große Zeitblöcke gebildet und das Jahr 1990 von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Verglichen wurden die Zeiträume 1991 - 1998 (Zeitraum I), 1999 - 2006 (Zeitraum II) sowie 2007 - 2014 (Zeitraum III).

Folgende große Medikamentengruppen wurden gebildet:

- 1) Antidepressivum
- 2) Typisches und Atypisches Antipsychotikum
- 3) Anxiolytikum/Hypnotikum
- 4) Antikonvulsivum
- 5) Phasenprophylaktikum
- 6) Synthetisches Stimulans
- 7) Substitutionsmittel

3.1.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Anhand von zuvor genau definierten Auswahlkriterien wurden diese Daten persönlich im Zentralarchiv der Universitätsmedizin (>1000 Ordner) gesucht und nach ausgegebener Liste identifiziert. Alle relevanten Daten wurden systematisch in eine Datenbank eingespeist und bildeten die Grundlage für den späteren Arbeitsdatensatz. Für diese Arbeit wurde als Kriterium für die Gruppe der „Exponierten“ die dauerhafte Einnahme von Psychopharmaka

während der Schwangerschaft aufgrund einer chronisch psychischen Erkrankung definiert. Hierfür wurden alle dokumentierten Fälle in Form von Originalbögen (Archiv der Kinderklinik) gesichtet. Die Dauertherapie besteht bereits vor der Schwangerschaft (mindestens 1 Monat) und wird während der Schwangerschaft sowie nach Geburt des Kindes fortgeführt. Anhand der Angaben kann nachvollzogen werden in welchem Schwangerschaftsabschnitt das Medikament verabreicht wurde und wie lang. Die Diagnosen wurden nach modifiziertem ICD-9 Schlüssel codiert (Erhebungsbogen/ Medikamentenschlüssel, siehe Anhang 8).

Einschlusskriterien (müssen alle erfüllt sein):

- 1) Psychische Erkrankung 02 (Frühere eigene schwere Erkrankungen) und 28 (Dauermedikation)
- 2) Medikation in der Schwangerschaft Code 19 (Schlüssel: Psychopharmaka)
- 3) Lebendgeburt
- 4) Einlinge

Ausschlusskriterien (nur eines muss erfüllt sein):

- 5) Mütter mit einer befristeten Akuttherapie eines Psychopharmakons während der Schwangerschaft
- 6) Einnahme von Psychopharmaka aufgrund einer nicht psychiatrischen Erkrankung
- 7) Totgeburten sowie spontane und induzierte Aborte (geringe Fallzahl /inkomplett)
- 8) Unvollständige Dokumentation (zu Erkrankung, Medikation, Einnahmedauer)

3.1.5 Mütterliche Expositionsfaktoren

Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die Daten der identifizierten Mütter inkl. ihrer Psychopharmakaeinnahme sowie der ursächlichen psychischen Erkrankung in eine eigene Datenbank eingespeist. Neben der Diagnose wurde der Name des Psychopharmakons (Wirkstoffname) sowie die dazugehörige Medikamenten- und Substanzgruppe ermittelt. Kombinationstherapien, definiert durch die gleichzeitige Einnahme unterschiedlicher Psychopharmaka, wurden ebenfalls in die spätere Analyse miteinbezogen.

3.1.6 Relevante Faktoren und potenzielle Risikofaktoren, Definition

Der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Psychopharmaka und der Exposition sollte durch potenzielle Risiken in den statistischen Modellen ermittelt werden. Potenzielle Störgrößen („Confounder“) wurden ermittelt, um mögliche Einflüsse auf die Exposition zu verhindern. Folgende Parameter wurden aus dem Datensatz in die Analyse einbezogen:

Mütterliche Parameter: > Migrationshintergrund > Alter > Bildung
> Berufstätigkeit > Wohnort > Nikotinabusus
> Assistierte Reproduktion

Kindliche Parameter: > Geschlecht > Mehrling > Frühgeburtlichkeit
> SGA > LGA

Familiäre Parameter: > Alter des Vaters ≥ 35

und zu folgenden Variablen zusammengefasst:

Migrationshintergrund (Ja/Nein): Mütter mit Migrationshintergrund wurden wie im Perinatalerhebungsbogen zugeordnet. Bei nichtdeutscher Herkunft erfolgte eine Differenzierung zwischen Frauen aus Mittel- und Nordeuropa, Nordamerika, Mittelmeerländer, Osteuropa sowie Mittlerem Osten/Nordafrika und Asien. Für eine zielführende dichotome Auswertung erfolgte der Vergleich von Frauen mit und ohne Migrationshintergrund.

Alleinstehend (Ja/Nein): Mütter, die sich zum Zeitpunkt ihrer Schwangerschaft in einer festen Partnerschaft oder Ehe befanden.

Sozioökonomischer Status (SES; 1 niedrig / 2 mittel / 3 hoch): Der sozioökonomische Status wurde aus den Angaben von Mutter und Vater zum ausgeübten Beruf und abschließend in drei Kategorien wiedergegeben. Bildung und Beruf wurden hier untergeordnet eingebunden. Mit Hilfe des Berufsschlüssels im Perinatalerhebungsbogen konnte den Müttern die jeweilige Berufskategorie zugeordnet werden und folglich der soziale Status der Familie ermittelt werden. Berücksichtigung innerhalb der Berufskategorien fanden Hausfrauen, sich in Ausbildung befindliche Mütter, un-/angelernte Arbeiterinnen sowie Facharbeiterinnen, Beamtinnen und ausführende Angestellte. Die nächsthöhere Kategorie bildeten höchstqualifizierte Facharbeiterinnen sowie gehobener Dienst und Selbstständige mit kleinerem/mittlerem Betrieb. Leitende Beamtinnen und höchstqualifizierte Angestellte wie z.B. wissenschaftliche Mitarbeiter befanden sich in der obersten Schicht.

Wohnort in drei Kategorien: Land, Vorstadt oder Stadt.

Rauchen (Ja/Nein): Regelmäßiger Konsum von Tabakprodukten vor und während der Schwangerschaft. Berücksichtigung in der Auswertung fanden rauchende Mütter und Nichtraucherinnen. In den Daten des MaMo wurde das Konsumverhalten mit leicht (1-5 Zigaretten/Tag), mäßig (6-10) sowie stark (>10) angegeben.

Assistierte Reproduktion (Ja/Nein): Reproduktionsmedizinische Eingriffe, die zur gewünschten Schwangerschaft geführt haben, wurden in dieser Auswertung unterteilt in IVF (In-vitro-Fertilisation) sowie ICSI (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion). Rein hormonelle Verfahren fanden in der Auswertung keine Berücksichtigung.

Frühgeburt (Ja/Nein): Schwangerschaftsdauer kleiner der 37. Woche (66).

Small-for-gestational-age (SGA) / Large-for-gestational-age (LGA) (Ja/Nein): Referenzwert 10./90. Perzentile (52). Liegt das Gewicht des Neugeborenen unter der 10. Perzentile entspricht es der Definition SGA, > 90. Perzentile LGA (52).

Wie im Perinatalerhebungsbogen finden sich in der niedrigen sozialen Schicht vor allem als Hausfrau/-mann praktizierende Personen, Sozialhilfeempfänger, un-/angelernte Arbeiter und sich noch in Ausbildung befindliche Personen. Die mittlere soziale Schicht bildeten Facharbeiter, einfache Beamte, ausführende Angestellte und gleichermaßen höchstqualifizierte Facharbeiter (z.B. Meister), mittlere bis gehobene Beamte sowie Selbstständige mit kleinerem, mittlerem Betrieb. Höhere (leitende) Beamte, höchstqualifizierte Angestellte und Selbstständige mit größerem Betrieb wurden der hohen sozialen Schicht zugerechnet. Nach Prüfung des mütterlichen und väterlichen sozioökonomischen Hintergrunds entschied jeweils der höhere Wert.

3.2 Daten, Statistik und Auswertung

Zunächst wurde mittels einer SAS-Abfrage von Herrn Dr. med. A. Wiesel ein Datensatz entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien erstellt, der alle relevanten Mutter/Kind Einheiten enthielt. Die Originalerfassungsbögen aus dem Archiv des MaMo wurden gesichtet und in einer Microsoft Excel Tabelle mit Zusatzdaten (genaue Erkrankung/Arzneimittelbezeichnung) verifiziert und dokumentiert. Bei Bedarf wurden Datensätze um Angaben aus Arztbriefen oder anderen Unterlagen des Klinikarchivs ergänzt. Irrelevante Parameter wurden ebenso wie mögliche Identifikatoren aus der Datenbank entfernt und ein

Arbeitsdatensatz für SPSS erstellt. Die Referenzgruppe bildeten alle Mütter, für die keine Einnahme von Psychopharmaka oder psychische Erkrankung verzeichnet werden konnte.

Grafische Darstellungen wie Histogramme und Tabellen wurden mittels der Tabellenkalkulationssoftware Excel 2016 von Microsoft Office angefertigt. Die Auswertung der Datenbank und zeitlicher Trends erfolgte mittels SPSS 23 (IBM). Zur besseren Darstellung und Interpretation der zeitlichen Trends wurden aufgrund der letztendlich geringen Häufigkeit drei Datensätze 1991 – 1998, 1999 – 2006 und 2007 – 2014 erstellt. Dies hat zum Ziel einen Gruppenvergleich mit robusten Ergebnissen zu erzielen bei dem statistische Jahresschwankungen nur eine geringfügige Rolle spielen, der Gesamtzeitraum aber sehr gut, bei gleichem Zeitintervall und Gruppengröße, wiedergegeben werden kann. Mit dem Faktor „Zeit“ wird also beschrieben, wie sich die medikamentöse Einnahme der Psychopharmaka über die drei Zeiträume im Verlauf verändert.

Unbekannte und fehlende Werte (Missings) wurden separat gelistet und fanden aufgrund der geringen Anzahl (Anteil <4% in allen Kernvariablen) keine weitere Berücksichtigung in der Analyse, es sei denn es ist im Text beschrieben. Die deskriptive Darstellung der Ergebnisse erfolgte in absoluten und relativen Häufigkeiten. Bei absoluten Häufigkeiten mit $n < 100$ wurde auf Nachkommastellen bei Prozentangaben verzichtet. Die Berechnung der p-Werte erfolgte bei gleichverteilten Werten mittels χ^2 -Test (Chi-Quadrat) mit einem Freiheitsgrad (bei $n < 5$ Exakter Test nach Fisher). Der p-Wert gibt an, ob unter der Annahme der Nullhypothese ein statistisch signifikanter Unterschied existiert. Während die Nullhypothese keinen Unterschied zwischen den geprüften Gruppen voraussetzt, kann diese bei einem $p < 0,05$ verworfen werden unter der Annahme der Alternativhypothese (53).

Das Odds Ratio (OR, Chancenverhältnis) wird entsprechend mit der Vierfeldertafel berechnet um wie in Kohortenstudien/Registerkomplettenerhebungen möglich, näherungsweise den Risikoschätzer (das Relative Risiko) zu bestimmen. Es gibt als Assoziationsmaß an wie stark ein Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen ausgeprägt ist, sofern hier der Risikofaktor mit einer bestimmten Medikamenteneinnahme assoziiert ist. In dieser Studie fand das übliche Konfidenzintervall von 95% Anwendung (54). Ist kein Unterschied zwischen der exponierten Gruppe und den Kontrollen nachweisbar, gilt $OR = 1$. Bei einem $OR > 1$ sind mehr Fälle als Kontrollen exponiert und der untersuchte Parameter (z.B. vorhandener Migrationshintergrund der Mutter) begünstigt die mütterliche Einnahme von Psychopharmaka.

Das Konfidenzintervall darf nicht die 1 beinhalten. Im Gegenzug weist ein $OR < 1$ eine Risikoabnahme im Hinblick einer Psychopharmakaeinnahme auf. Schlussendlich wurden multivariate logistische Regressionsverfahren (stepwise backward selection) angewendet. Unter schrittweiser Variablenreduktion wird der Einfluss möglicher Risikofaktoren, bei gleichzeitiger Berücksichtigung inklusive bekannter „Confounder“ (aus dem engl.: Störgröße), getestet.

Bekannte Risikofaktoren wie Migrationshintergrund, sozioökonomischer Status, Nikotinabusus, Zeit, etc. werden in das Startmodell integriert. Nachfolgend wird untersucht, wie sich die Parameter gegenseitig beeinflussen und unter Entfernung des am wenigsten signifikantesten Faktors wird immer erneut berechnet, bis das Endmodell ausschließlich signifikante Parameter beinhaltet und der Effekt zu quantifizieren ist. Hierbei muss die Log-Likelihood, genauer -2Log-Likelihood, immer steigen um eine bessere Modellierung anzuzeigen. Hierbei liegt die Nullhypothese zugrunde, nach der alle Parameter dieses Effekts 0 betragen.

4. Ergebnisse

Häufigkeit und Verteilung psychischer Erkrankungen während der Schwangerschaft werden untersucht und dargestellt.

4.1 Gesamtkohorte Mainzer Modell

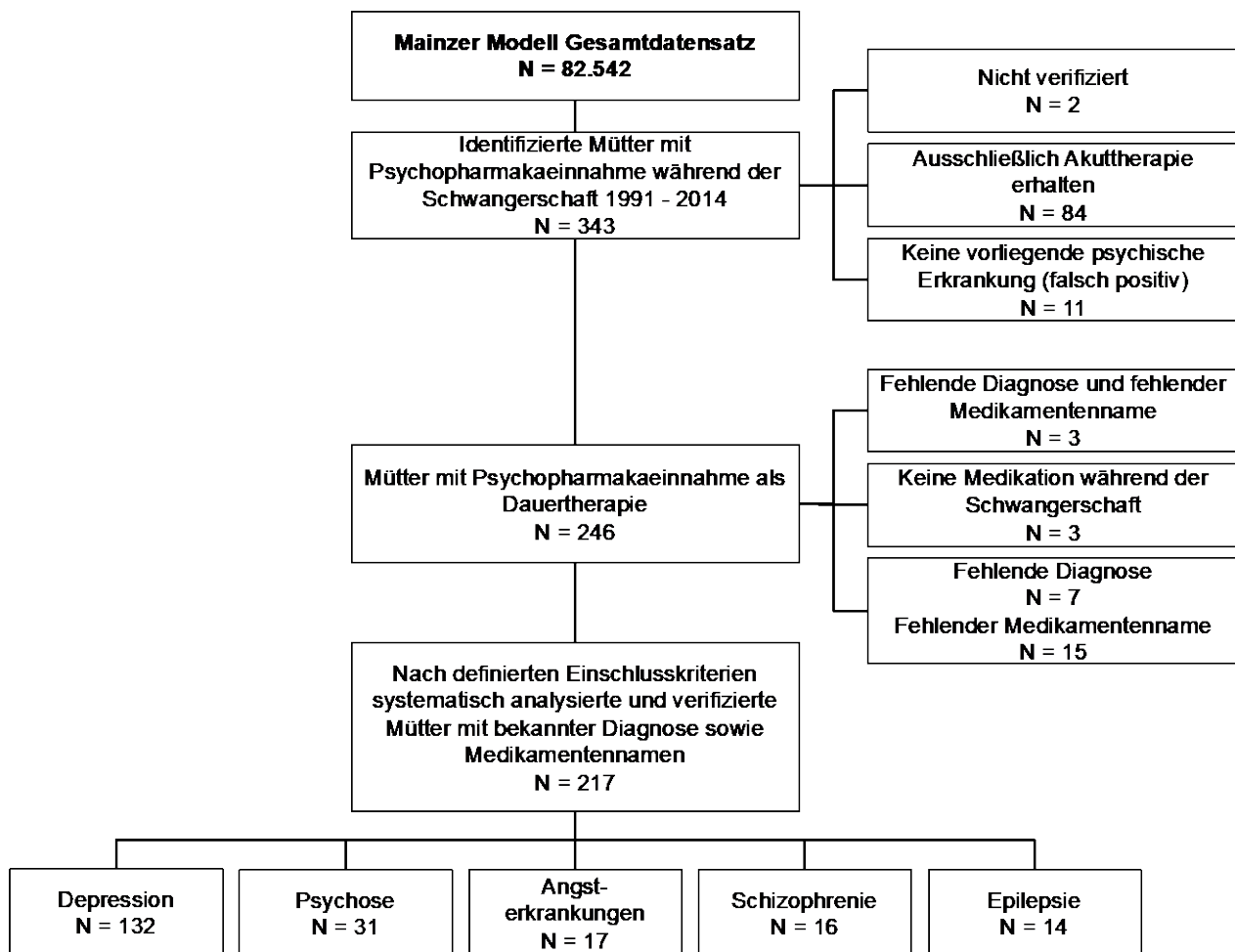


Abbildung 1 Darstellung der Geburtenkohorte Mainzer Modell 1991 - 2014

Nach Prüfung aller Ein- und Ausschlusskriterien wurden ausgewählte deskriptive relevante Parameter und zeitliche Trends untersucht. Im Zeitraum 1991 - 2014 erfasste das Mainzer Geburtenregister populationsbezogen 82.542 Lebendgeburten. Insgesamt ließen sich 343 Mütter/Fälle mit einer Einnahme von Psychopharmaka während der Schwangerschaft identifizieren. Davon ausgeschlossen wurden 97 Frauen mit einer befristeten Medikation (Akuttherapie), medikamentösen Behandlung aufgrund einer anderen Indikation (kein

Vorliegen einer psychischen Erkrankung) sowie nicht verifizierte Fälle. Eine medikamentöse Dauertherapie erhielten 246 Frauen (72%). Hiervon mussten weitere 28 (8%) Fälle aufgrund einer unvollständigen Dokumentation ausgeschlossen werden. Es ergab sich ein auswertbarer Analysedatensatz von insgesamt 217 Fällen (63%) mit vollständig dokumentierter Diagnose und Medikamentennamen. Diese Mütter hatten aufgrund einer ärztlich diagnostizierten psychiatrischen Erkrankung vor und während der gesamten Schwangerschaft eine medikamentöse Dauertherapie erhalten. Bei sechs der 217 Frauen (3%) wurde eine Mehrlingsgeburt dokumentiert. Obwohl diese Mütter mehrere Kinder hatten (Doppelerfassung, Diskrepanz Anzahl Schwangerschaften zu kindlichen Parametern bei Mehrlingsgeburten), wurden sie als eine Schwangerschaft in der Auswertung gezählt (bei kindlichen Parametern wurden auffällige Kinder z. B. Fehlgebildete einbezogen). Im Flowchart sind die fünf größten Erkrankungsgruppen ihrer Häufigkeit nach dargestellt. Die genaue Aufschlüsselung der psychiatrischen Diagnosen erfolgt detailliert im nächsten Abschnitt.

4.2 Psychiatrische Erkrankungen und die Einnahme von Psychopharmaka

Darstellung von Häufigkeiten der vergebenen psychiatrische Diagnosen im MaMo.

4.2.1 Deskription und Verteilung psychischer Erkrankungen im Studienkollektiv

Tabelle 1 Psychische Erkrankungen im MaMo (n = 82.542; 1991 – 2014)

Psychische Erkrankung	n	%
Depression	132	61
Psychose	31	14
Angststörung	17	8
Schizophrenie	16	7
Epilepsie	14	7
Abusus, Drogenentzug	4	2
Persönlichkeitsstörung	3	1
GESAMT	217	100

Unter den 217 Frauen, die während der Schwangerschaft Psychopharmaka eingenommen hatten, befanden sich 132 (61%) Mütter mit der Diagnose einer Depression und bildeten die zu erwartende größte Gruppe, gefolgt von den Psychosen bei 31 Müttern (14%). In einigen Fällen bestand in dieser Gruppe eine Komorbidität psychiatrischer Genese und/oder medikamentöser Therapie mit Psychopharmaka (Mehrfachnennungen möglich). In absteigender Häufigkeit zeigten Angststörungen und Schizophrenien ähnliche Häufigkeiten (8 vs. 7%). Da Epilepsien ebenfalls mit Psychopharmaka behandelt wurden, werden sie immer mit aufgeführt, sind in der vorliegenden Arbeit aber von untergeordneter Rolle.

4.2.2 Medikamentöse Therapie psychischer Erkrankungen

Die Medikation der psychischen Erkrankungen erfolgte entsprechend mit 217 Therapeutika, deren einzelne Anwendung dem klinischen Bild entspricht. Dies kann in Einzelfällen zu Überschneidungen bezüglich der Therapie der einzelnen Krankheitsbilder führen, daher erfolgt hier die entsprechende Aufteilung in Medikamentengruppen. An dieser Stelle waren aufgrund der gleichzeitigen Einnahme mehrerer Psychopharmaka Mehrfachnennungen möglich.

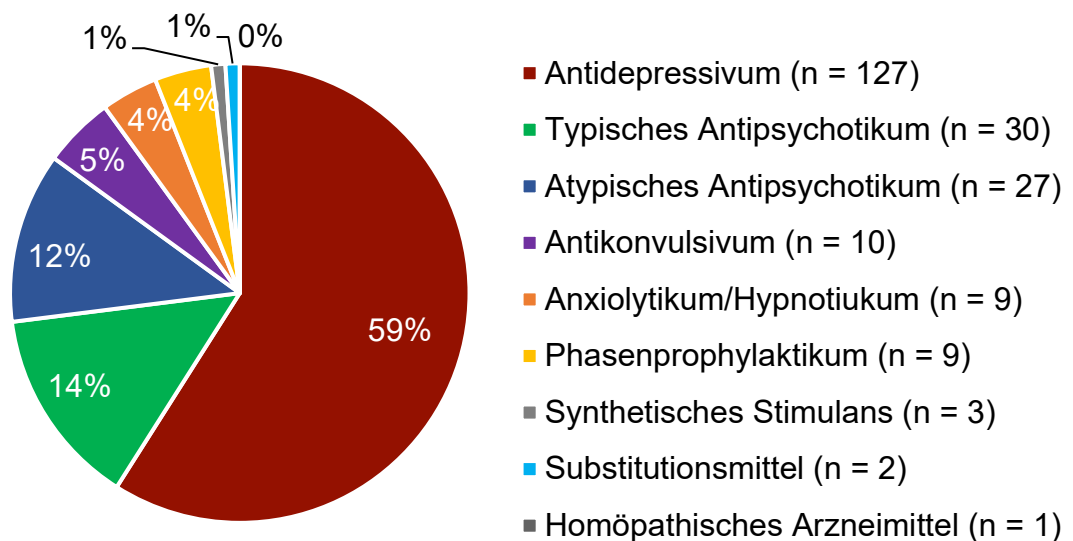


Abbildung 2 Psychopharmakaeinnahme nach Medikamentenkategorien im MaMo (n = 217, 1991 - 2014)

Führend in der Medikation psychischer Erkrankungen waren Antidepressiva, welche von 127 (59%) der Frauen eingenommen wurden. Die zweitgrößte Gruppe bestand aus Antipsychotika mit 57 (26%) Fällen. Die drittgrößte Gruppe n = 28 (13%) setzte sich aus Antikonvulsiva, Anxiolytika/Hypnotika und Phasenprophylaktika zusammen.

4.2.3 Aufschlüsselung der einzelnen Substanzgruppen

Zur besseren Analyse und Darstellung eines Wandels innerhalb der einzelnen Substanz- und Wirkstoffklassen wurden die Substanzen weiter aufgeschlüsselt.

Tabelle 2 Vertretene Substanzgruppen im MaMo (n = 217; 1991 – 2014)

Substanzgruppen		n	%
Antidepressiva	SSRI	72	57
	Trizyklisches Antidepressivum	26	20
	SSNRI	24	19
	NaSSA	4	3
	NDRI	1	1
	Gesamt	127	100
Sonstige	Antipsychotikum 1. Generation	30	33
	Antipsychotikum 2. Generation	27	30
	Phasenprophylaktikum	9	10
	Benzodiazepin	7	8
	Ionenkanalblocker	7	8
	Dibenzazepin	2	2
	Barbiturat	2	2
	Opioid	2	2
	Sonstige	4	5
	Gesamt	90	100

Wurden die Mütter während der Schwangerschaft mit Antidepressiva therapiert, so bildeten die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) die größte Gruppe. Trizyklische Antidepressiva bildeten mit 20% die zweitgrößte Gruppe, gefolgt von selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSNRI) mit einem Anteil von 19%.

Antipsychotika machten insgesamt 62,7% der Gruppe „Sonstige Substanzgruppen“ (Substitutionsmittel, synthetische Stimulanzien und ein homöopathisches Präparat) aus.

4.3 Trendanalyse der psychiatrischen Krankheitsbilder und entsprechender Medikamente im MaMo

Darstellung zeitlicher Trends psychiatrischer Erkrankungen und Psychopharmaka.

4.3.1 Psychiatrische Erkrankungen im zeitlichen Verlauf

Tabelle 3 Häufigkeit und Trend psychiatrisch/neurologischer Erkrankungen (n = 217; 1991 - 2014)

Parameter	Geburtenregister Mainzer Modell								OR	95% - Konfidenz- intervall (KI)	p*
	24 Jahre n = 210		ZR 1 91 -98 n = 18		ZR2 99 - 06 n = 47		ZR 3 07 - 14 n = 145				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Depression	132	63	6	33	27	57	99	68	1,79	1,17 - 2,75	0,007 ↑
Psychose	31	15	7	39	11	23	13	9	0,38	0,22 - 0,64	0,00026 ↓
Angststörung	17	8	1	6	1	2	15	10	2,17	0,72 - 6,56	0,16
Schizophrenie	16	8	2	11	4	9	10	7	0,77	0,37 - 1,59	0,48
Epilepsie	14	6	2	11	4	9	8	6	0,66	0,31 - 1,40	0,28

* Trend über die drei Zeiträume (↑aufsteigend / ↓ absteigend), signifikante Werte in **Fett**;
 Abusus (Drogen, Alkohol) und Persönlichkeitsstörungen werden bei n<5 nicht weiter aufgeführt
 OR: Odds Ratio, KI: 95%-Konfidenzintervall, ZR: Zeitraum

Es zeigte sich, dass nahezu ausschließlich die Depressionen für den Anstieg der psychischen Erkrankungen verantwortlich zeichnen. Im zweitgrößten Kollektiv „Psychose“ konnte ein konstanter leichter Anstieg an absoluten Fällen über den Studienzeitraum beobachtet werden. Beide Trends waren bei einem p – Wert < 0,05 statistisch signifikant. Die ersten Fälle von Angst-/Panikstörungen wurden erst ab dem Jahre 2005 dokumentiert und Persönlichkeitsstörungen ab 2009. Die Kollektive Abusus/Drogenentzug, Schizophrenie und Epilepsie verzeichneten keinen Trend. Wurden im ersten Zeitraum nur sechs Depressionen unter den Schwangeren dokumentiert, kam es in ZR II zu einem Anstieg auf 27 Fälle und in ZR III auf 99 Frauen. Mit einem p = 0,007 ist der ansteigende

Trend einer Zunahme um 80% statistisch signifikant. Auch bei den „Psychosen“ konnte ein hochsignifikanter Trend $p = 0,00026$, jedoch gegenläufig mit einer Reduktion um über 60%, beobachtet werden.

4.3.2 Trendanalyse zu den einzelnen Medikamentengruppen im MaMo

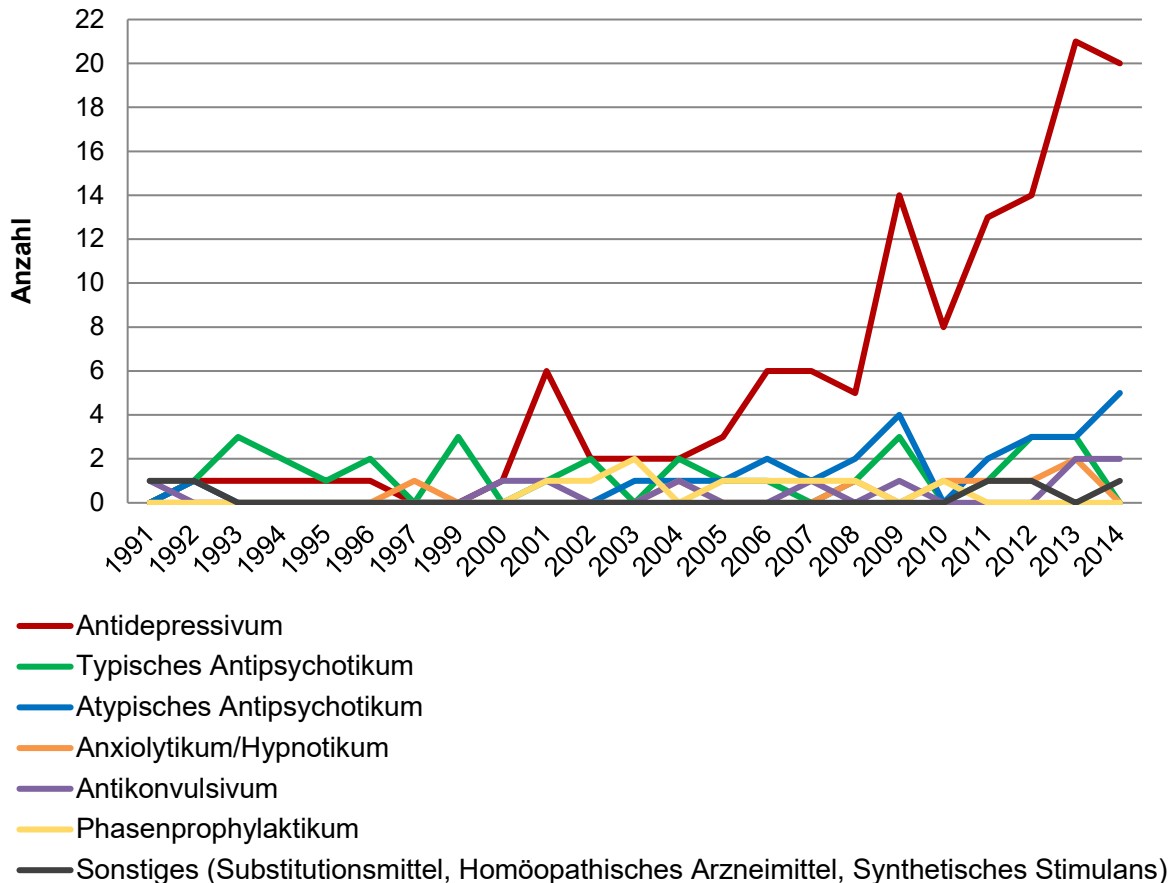


Abbildung 3 Verteilung der einzelnen Medikamentengruppen im MaMo nach Jahren (n = 82.542; 1991 - 2014)

Da nur in den Zeiträumen II und III eine statistisch relevante Zahl an Indexfrauen zu beobachten war, wurden nur diese ausgewertet. Im Jahr 1992 wurde die erste Antidepressiva-Einnahme während der Schwangerschaft dokumentiert. 1998 gab es vier Fälle und ab 2007 insgesamt 101 Verschreibungen, entsprechend einem Anstieg um das 25-fache.

Das „Antipsychotika“-Kollektiv wurde in folgende Gruppen eingeteilt:

- 30 (14%) Antipsychotika der ersten Generation (klassische Neuroleptika, typische Antipsychotika) über den Studienzeitraum gleichverteilt
- in 26 Fällen (12%) atypische Antipsychotika der zweiten Generation ab 2003, mit einer kontinuierlichen Zunahme ab diesem Zeitpunkt

Medikamente wie Anxiolytika/Hypnotika, Antikonvulsiva, Phasenprophylaktika sowie eine weitere kleine Gruppe sonstiger Psychopharmaka wurden ab dem zweiten Studienzeitraum eingenommen. Im Jahr 2007 wurde lediglich ein Fall in der „Anxiolytika“-Gruppe dokumentiert mit insgesamt sieben Einnahmen im Zeitraum von 2004 – 2014.

4.4 Vergleich anamnestischer Parameter im Geburtenregister MaMo

Deskription und Trendanalyse anamnestischer mütterlicher/familiärer Parameter.

Tabelle 4 Mütter mit psychiatrischen Erkrankungen im Vergleich zu Nicht-Erkrankten (n = 82.542; 1991 - 2014)

Parameter	missings (%)	MaMo N = 82542													
		Nicht erkrankt		Depression		Psychose		Angststörung		Schizophrenie		Epilepsie			
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
MUTTER															
> Migrationshintergrund (Ja)	756 (0,9)	22.976	28,2	27	21	11	36	5	30	4	25	7	54		
> Alter	95 (0,1)														
< 20 Jahre		2.197	2,7	2	2	0	0	0	0	0	0	3	21		
20 - 34 Jahre		80.033	97,3	85	64	20	65	9	53	9	56	11	79		
> 35 Jahre		16.452	20	45	34	11	36	8	47	7	44	1	7		
> Alleinstand (Ja)	1.241 (1,5)	3.127	3,9	7	5	0	0	0	0	2	13	2	14		
> Berufstätigkeit (Ja)	2.967 (3,6)	77.725	94,4	126	95	29	94	15	94	12	75	11	79		
> Wohnort	-														
- Stadt		38.196	46,4	59	45	20	65	6	35	7	44	7	50		
- Vorstadt		34.093	41,4	56	42	6	19	6	35	8	50	4	29		
- Land		8.171	9,9	16	12	5	16	5	29	0	0	3	21		
> Rauchen (Ja)	2.145 (2,6)	10.639	13,3	33	26	7	23	2	13	6	38	4	29		
> Assistierte Reproduktion (Ja)	-	1.361	1,7	2	2	0	0	1	6	0	0	0	0		
KIND															
> Geschlecht (männlich)	145 (0,2)	42.280	51,4	70	53	13	42	7	41	11	69	6	43		
> SGA (< 10% Perzentile)	-	8.199	10	16	12	4	13	0	0	2	13	2	14		
> LGA (> 90% Perzentile)	-	7.935	9,6	11	8	3	10	3	18	0	0	1	7		
FAMILIÄR															
> sozioökonomischer Status	1.844 (2,2)														
- hoch		8.919	11	9	7	0	0	3	18	1	6	0	0		
- mittel		54.643	67,9	92	71	21	68	12	71	7	44	6	43		
- niedrig		16.919	21	29	22	10	32	1	6	8	50	8	57		

* Epilepsie: kleine Gruppengröße und eingeschränkte Interpretierbarkeit. Wird zur Vollständigkeit immer mit aufgeführt.

Im Vergleichskollektiv der nicht erkrankten Frauen machten Schwangere mit Migrationshintergrund 28,2% aus. Das mütterliche Alter ≥ 35 Jahre lag in allen Gruppen mit $\geq 30\%$ höher als im Vergleichskollektiv (ca. 20%). Des Weiteren lebten Mütter mit Psychose vermehrt in der Stadt (65% vs. 46,4%). Auf dem Land waren vor allem Depressionen (12%) und Angststörungen (29%) überrepräsentiert (Erwartungswert 10%). Ein hoher SES wurde für ca. 11% der nicht erkrankten Familien berechnet und es zeigte sich, dass Angsterkrankungen mit 18% vor allem in dieser Rubrik überrepräsentiert waren. Ein niedriger sozialer Status wurde bei 21 % der nicht erkrankten Familien berechnet und vor allem Frauen mit Psychosen (32 %), Schizophrenien (50%) sowie Epilepsien (57%) lagen deutlich über dem erwarteten Wert.

4.4.1 Untersuchung zeitlicher Trends soziodemografischer Parameter im Gesamtdatensatz und Studienkollektiv

Untersucht wurden zeitliche Trends im Gesamtdatensatz des MaMo ($n = 82.542$). Für die Trendanalyse wurden die Unterschiede zwischen den drei Zeiträumen miteinander verglichen und bereits im Detail beschrieben. Bei Gruppengrößen $n < 5$ in ZR I wurden nur ZR II und ZR III dargestellt. Die mütterlichen Daten im Gesamtdatensatz zeigten alle statistisch hochsignifikante Werte (p – Wert $< 0,001$, Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 5 Gesamtdatensatz Geburtenregister Mainzer Modell, Darstellung und Analyse relevanter Parameter und zeitlicher Trends in Analysezeiträumen (n = 82.542; 1991 - 2014)

Parameter (zutreffend)	missings / unbekannt n (%)	Geburtenregister Mainzer Modell								P*
		Gesamt n = 82.542		1991 - 1998 n = 26.533		1999 - 2006 n = 27.108		2007 - 2014 n = 28.901		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
MUTTER										
> Alter	95 (0,1)									
< 20 Jahre		2.202	2,7	834	3,2	846	3,1	522	1,8	↓
20 - 34 Jahre		63.718	77,3	22.440	84,6	20.484	75,6	20.794	72,0	↓
≥ 35 Jahre		16.527	20,0	3.199	12,0	5.754	21,2	7.574	26,2	↑
> Wohnort	1.867 (2,3)									
- Stadt		38.299	46,4	11.330	42,7	13.124	48,4	13.845	47,9	↑
- Vorstadt		34.174	41,4	11.445	43,1	11.174	41,2	11.555	40,0	↓
- Land		8.202	9,9	2.055	7,7	2.696	9,9	3.451	11,9	↑
> Assist. Reproduktion	-									
- IVF		727	0,9	27	0,1	252	0,9	448	1,6	↑
- ICSI		637	0,8	74	0,3	279	1,0	284	1,0	↑
> Migrationshintergrund	778 (0,9)	23.031	28,2	5.769	21,9	8.216	30,7	9.046	31,5	↑
> Alleinstehend	1.246 (1,5)	3.142	3,9	1.437	5,4	1.124	4,3	581	2,0	↓
> Berufstätigkeit	2.971 (3,5)	77.922	94,4	25.062	94,5	25.209	93,0	27.651	95,7	↑
> Rauchen	2.179 (2,6)	10.669	12,9	4.235	16,2	3.791	14,4	2.643	9,1	↓
KIND										
> Geschlecht (m.)	145 (0,2)	42.393	51,4	13.620	51,3	13.958	51,6	14.815	51,4	0,26
> Mehrling		1.680	2,0	491	1,9	567	2,1	622	2,2	0,05↑
> Frühgeborenes	128 (0,2)	7.298	8,9	2.180	8,2	2.630	9,7	2.488	8,6	↓
> SGA	-	8.226	10,0	3.145	11,9	2.732	10,1	2.349	8,1	↓
> LGA	-	7.953	9,6	2.365	8,9	2.695	9,9	2.893	10,0	↑
FAMILIÄR										
> SES	1.847									
- hoch	(2,2%)	8.932	11,0	2.408	9,2	3.520	13,4	3.004	10,6	↑
- mittel		54.783	67,9	18.175	69,6	16.541	63,1	20.067	70,7	↑
- niedrig		16.980	21,0	5.534	21,2	6.141	23,4	5.305	18,7	↓
> Alter Vater ≥ 35 Jahre	19.646 (23,8)	25.009	39,8	5.043	27,2	8.537	41,6	11.429	48,0	↑

* Trend über die drei Zeiträume (↑aufsteigend / ↓ absteigend) bei p < 0,001, außer wenn p-Wert zahlenmäßig angegeben

Der Anteil der Mütter ≥ 35 Jahre stieg im Beobachtungszeitraum um mehr als das Doppelte von 12,0% auf 26,2%. Reproduktionsmedizinische Maßnahmen (IVF, ICSI) wurden erst ab 1996 in Mainz praktiziert. In ZR I unterzog sich somit zunächst nur ein geringer Teil der

Frauen (0,4%) einer assistierten Reproduktion, um in ZR III (2,5%) auf das 6-fache anzusteigen. Mütter mit Migrationshintergrund nahmen im Beobachtungszeitraum deutlich zu und der Anteil stieg von 21,9% auf 31,5%. Einen entgegengesetzten Trend zeigten alleinerziehende Mütter. Von 5,4% Frauen ohne feste Partnerschaft in ZR I, fiel der Anteil um mehr als die Hälfte auf nur noch 2,0% in ZR III. Ebenso fiel auch der Anteil der rauchenden Mütter während der Schwangerschaft im Studienzeitraum um fast die Hälfte, von 16,2% auf 9,1%.

Hochsignifikante Ergebnisse zeigten sich bei SGA- und LGA-Kindern. Während es bei den SGA-Neugeborenen zu einer Abnahme kam, zeichnete sich bei der Gruppe mit den LGA-Kindern ein fast logischer Zuwachs ab, gegeben durch die nicht steigenden Grenzwerte über den gesamten Zeitraum dieser Analyse. Gab es im ZR I 11,9% zu leicht geborene Kinder, waren es im ZR III nur noch 8,1%. Bei den LGA-Kindern verhielt es sich entsprechend konträr mit 8,9% der Geburten im ZR I mit einem Anstieg auf 10,0% im letzten Studienzeitraum.

Auch weitere Parameter zeigten hochsignifikante Änderungen. Der mittlere SES bildete mit 67,9% die größte Gruppe, gefolgt von den Familien mit einem niedrigen SES (21%). Die kleinste Gruppe bildete der hohe SES mit 11%. In der Gruppe mit hohem und mittlerem Status zeigte sich eine Zunahme über die Zeit. Im Gegenzug dazu nahmen Familien mit niedrigem sozioökonomischem Status im Beobachtungszeitraum ab.

4.5 Psychopharmaka und anamnestische Parameter

4.5.1 Antidepressiva

Es erfolgt die Aufteilung der Antidepressiva als größte Medikamentengruppe.

Tabelle 6 Mütterliche Einnahme von Antidepressiva nach Zeiträumen im MaMo (n = 123; 1999 - 2014)

Parameter	missings	Antidepressiva				p*
		1999 - 2006 n = 22		2007 - 2014 n = 101		
		n	%	n	%	
MUTTER						
> Migrationshintergrund	1 (0,8)	4	19	20	20	0,27
> Alter	-					
< 20 Jahre		1	5	2	2	0,47
20 - 34 Jahre		18	82	56	55	0,016↓
≥ 35 Jahre		3	14	43	43	0,014↑
> Alleinstehend	5 (4)	1	5	9	9	1
> Berufstätigkeit	-	22	100	93	92	0,6
> Wohnort	-					
- Stadt		7	32	44	44	0,33
- Vorstadt		11	50	42	42	0,79
- Land		4	18	15	15	0,79
> Rauchen	5 (4)	6	27	25	25	0,51
KIND						
> Geschlecht (männlich)	-	10	46	54	54	0,56
> Frühgeborenes (< 37.SSW)	-	3	14	18	18	0,24
> SGA (< 10% Perzentile)	-	4	18	7	7	0,11
> LGA (> 90% Perzentile)	-	2	9	7	7	0,66
FAMILIÄR						
> SES	2 (2)					
- hoch		3	17	7	7	0,44
- mittel		15	68	70	69	1
- niedrig		4	18	22	22	0,017 ↑

* Trend über die drei Zeiträume (↑aufsteigend / ↓ absteigend)
ZR I bei n < 5 nicht weiter aufgeführt

Im „Antidepressiva“-Kollektiv verdreifachte sich der Anteil der Mütter ≥ 35 Jahre ab ZR II auf ZR III von 14% auf 43% (p = 0,014). Frauen im Alter von 20 – 34 zeigten einen gegenläufigen

Trend von 82% auf 55% ($p = 0,016$). Ein niedriger SES zeigte sich mit einem p - Wert von 0,0017 ebenfalls statistisch signifikant und nahm von 18% auf 22% zu.

Risikofaktoren für die Einnahme von Antidepressiva

Tabelle 7 Uni- und multivariante Auswertung für die mütterliche Einnahme von Antidepressiva (n = 127) im Gesamtkollektiv MaMo (n = 82.325; 1991 - 2014)

Exposition (zutreffend)	OR	95%-KI
Migrationshintergrund (Ja)	0,6	0,39 - 0,94
Alter Mutter \geq 35 Jahre	2,35	1,64 - 3,37
Alleinstehend (Ja)	2,23	1,17 - 4,26
Fehlende Berufstätigkeit	0,15	0,02 - 1,11
Wohnort		
- Land	1,6	0,98 - 2,60***
- Vorstadt	1,04	0,74 - 1,49
- Stadt	0,83	0,58 - 1,18
Rauchen (Ja)	2,22	1,48 - 3,34
SES		
- hoch	0,7	0,37 - 1,33
- mittel	1,13	0,77 - 1,65
- niedrig	1,04	0,68 - 1,58
Alter Vater \geq 35 Jahre	1,31	1,06 - 1,63
Zeit	4,55	3,22 - 6,44

* signifikante Werte in **Fett**; OR: Odds-Ratio, KI: 95%-Konfidenzintervall; *** = borderline signifikant

Verglichen mit der Kontrollgruppe zeigte sich ein hochsignifikant erhöhtes Risiko um mehr als das 4,5-fache für den Faktor „Zeit“. Ein mehr als doppelt so hohes Risiko wurde für die Exposition „Alter Mutter \geq 35 Jahre“ sowie „Alleinstehend“ mit einem OR von 2,35 bzw. 2,23 berechnet. Der Faktor „Rauchen“ zeigte eine 2,2-fache Risikoerhöhung. Einen protektiven Einfluss mit einer Risikoreduktion um 40% ergab der Faktor „Migrationshintergrund“.

Tabelle 8 Multivariantes logistisches Regressionsmodell für die Einnahme von Antidepressiva (n = 127) im MaMo (n = 82.542; 1991 - 2014)

Startmodell:

Exposition	OR	95%-KI
Migrationshintergrund	0,55	0,35 - 0,87
Alter Mutter \geq 35 Jahre	1,96	1,35 - 2,85
Rauchen	3,15	2,07 - 4,80
Wohnort – Land	1,52	0,93 – 2,49
Zeit	4,67	3,27 – 6,67

Endmodell:

Exposition	OR	95%-KI
Migrationshintergrund	0,55	0,35 - 0,87
Alter Mutter ≥ 35 Jahre	1,96	1,35 - 2,85
Rauchen	3,10	2,04 - 4,73
Zeit	4,70	3,29 - 6,72

* signifikante Werte in **Fett**; OR: Odds-Ratio, KI: 95%-Konfidenzintervall

Es zeigte sich nur ein geringer Unterschied zwischen Start- und Endmodell. Wohnort entfiel.

4.5.2 Antipsychotika

Tabelle 9 Mütterliche Einnahme von Antipsychotika nach Zeiträumen im MaMo (n = 57; 1991 - 2014)

Parameter	missings	Geburtenregister MaMo Antipsychotika						p*
		1991-1998		1999 - 2006		2007 - 2014		
		n	%	n	%	n	%	
MUTTER								
> Migrationshintergrund	-	4	40	9	56	7	23	0,039↓
> Alter	-							
20 - 34 Jahre		8	80	14	88	17	55	0,062
≥ 35 Jahre		2	20	2	13	14	45	0,062
> Berufstätigkeit (Ja)	-	8	80	16	100	26	84	0,2
> Wohnort	1							
- Stadt		4	40	12	75	17	57	0,18
- Vorstadt		6	60	3	19	9	29	0,087
- Land		0	0	1	6	4	13	0,57
> Rauchen (Ja)	1	7	70	1	6	7	23	**↓
KIND								
> Geschlecht (männlich)	-	4	40	10	63	15	49	0,55
> Frühgeborenes (< 37.SSW)	-	0	0	3	19	3	10	0,37
> SGA (< 10% Perzentile)	-	2	20	2	13	3	10	0,66
> LGA (> 90% Perzentile)	-	0	0	1	6	4	13	0,57
FAMILIÄR								
> SES	-							
- hoch		0	0	0	0	2	7	0,69
- mittel		6	60	8	50	18	60	0,88
- niedrig		4	40	8	50	10	33	0,5

* Trend über die drei Zeiträume (↑ aufsteigend / ↓ absteigend), ** p < 0,001

Parameter = alleinstehend bei n < 5 im Zeitraum 1991 - 2014 nicht weiter aufgeführt

Das Kollektiv der Mütter „Dauertherapie mit Antipsychotika“ setzte sich die Medikation aus typischen (1.Generation) sowie atypischen (2.Generation) Substanzen zusammen. Der Anteil der Mütter mit Migrationshintergrund nahm während des Beobachtungszeitraums insgesamt ab mit dem niedrigsten Wert in ZR III (23%) bei einem signifikanten p - Wert von 0,0039. Mütter, die während der Schwangerschaft rauchten, betrug 1991 - 1998 noch 70%, fielen in ZR II auf 6%, um von 2007-14 erneut auf 23% anzusteigen. Insgesamt zeigte sich hier bei einem hochsignifikantem $p > 0,001$ ein abnehmender Trend rauchender Mütter bei gleichzeitiger Antipsychotikaeinnahme.

Risikofaktoren für die Einnahme von Antipsychotika

Tabelle 7 Univariate Auswertung für die mütterliche Einnahme von Antipsychotika (n = 57) im MaMo (n = 82.325; 1991 - 2014)

Exposition (zutreffend)	OR	95%-KI
Migrationshintergrund (Ja)	1,09	0,62 - 1,92
Alter Mutter \geq 35 Jahre	1,56	0,87 - 2,78
Berufstätigkeit	2,17	0,30 - 15,65
Wohnort - Land	1,06	0,46 - 2,85
- Vorstadt	0,76	0,44 - 1,32
- Stadt	1,28	0,76 - 2,16
Rauchen	2,39	1,32 - 4,32
SES - hoch	0,3	0,07 - 1,22
- mittel	0,68	0,40 - 1,16
- niedrig	2,25	1,31 - 3,87
Zeit	1,71	1,21 - 2,41

*signifikante Werte in **Fett**; OR: Odds-Ratio, KI: 95%-Konfidenzintervall; SES: Sozioökonomischer Status

Der stärksten Risikofaktoren im Antipsychotika-Kollektiv waren der Faktor „Rauchen“ und ein „niedriger SES“ der Familie mit einem OR von 2,39 bzw. 2,25. Der Faktor Zeit zeigte ein um 71% erhöhtes Risiko einer medikamentösen Therapie.

4.5.3 Regressionsanalyse mit uni- und multivariater Darstellung der Studienergebnisse

Testung möglicher Risikofaktoren im Zusammenhang mit der Einnahme von Psychopharmaka.

Risikofaktoren für die Einnahme von Psychopharmaka

In der letzten Analyse wurden die anamnestischen Faktoren im Zusammenhang aller Gruppen von Psychopharmaka untersucht.

Tabelle 8 Multivariates logistisches Regressionsmodell für die Einnahme von Psychopharmaka (n = 217) im Gesamtkollektiv des MaMo (n = 82.542; 1991 - 2014)

Startmodell:

Exposition (zutreffend)	OR	95%-KI
Migrationshintergrund (Ja)	1,09	0,62 - 1,92
Alter Mutter ≥ 35 Jahre	1,56	0,87 - 2,78
Berufstätigkeit	2,17	0,30 - 15,65
Wohnort		
- Land	1,06	0,46 - 2,85
- Vorstadt	0,76	0,44 - 1,32
- Stadt	1,28	0,76 - 2,16
Rauchen	2,39	1,32 - 4,32
SES		
- hoch	0,3	0,07 - 1,22
- mittel	0,68	0,40 - 1,16
- niedrig	2,25	1,31 - 3,87
Zeit	1,71	1,21 - 2,41

Endmodell:

Exposition (zutreffend)	OR	95%-KI
Alter Mutter ≥ 35 Jahre	1,97	1,48 - 2,63
Rauchen	2,86	2,08 - 3,95
SES	1,38***	1,01 - 1,90
Zeit	2,9	2,30 - 3,56

*** = borderline signifikant; OR: Odds-Ratio; KI: 95%-Konfidenzintervall; signifikante Werte in **Fett**

Das robuste Model zeigte eine steigende Log-Likelihood bei 4.634 (5,6%) missings. Folgende zentrale Aussagen lassen sich aus der Analyse festhalten:

- 1) Eine Verdreifachung (OR = 2,86) zeigte der Faktor „Rauchen“ bei gleichzeitiger Einnahme von Psychopharmaka.
- 2) Mütter mit einem Alter ≥ 35 Jahre wiesen ein nahezu doppelt so hohes Risiko auf während der Schwangerschaft Psychopharmaka einzunehmen (OR = 1,97).
- 3) Der niedrige sozioökonomische Status war mit einem zunehmenden Einfluss von mehr als 1/3 verbunden (OR = 1,38) relevant.

4.6 Kombinationstherapien im Studienkollektiv

Darstellung von Kombinationstherapien und Veränderungen über den Studienzeitraum.

4.6.1 Häufigkeit und Verteilung von Kombinationstherapien im MaMo

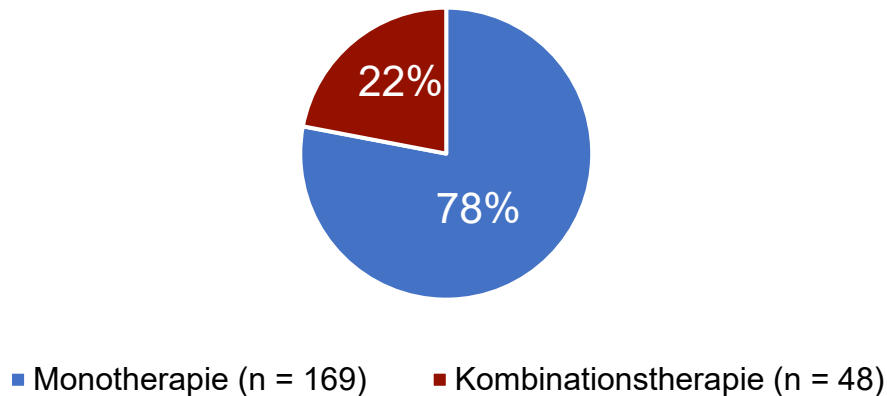


Abbildung 4 Anteil der Kombinationstherapien im MaMo 1991 - 2014 (n = 217)

Der überwiegende Teil der Frauen von 78% erhielt eine Monotherapie (MT), 48 Schwangere (22 %) erhielten eine Kombination von Psychopharmaka (KT).

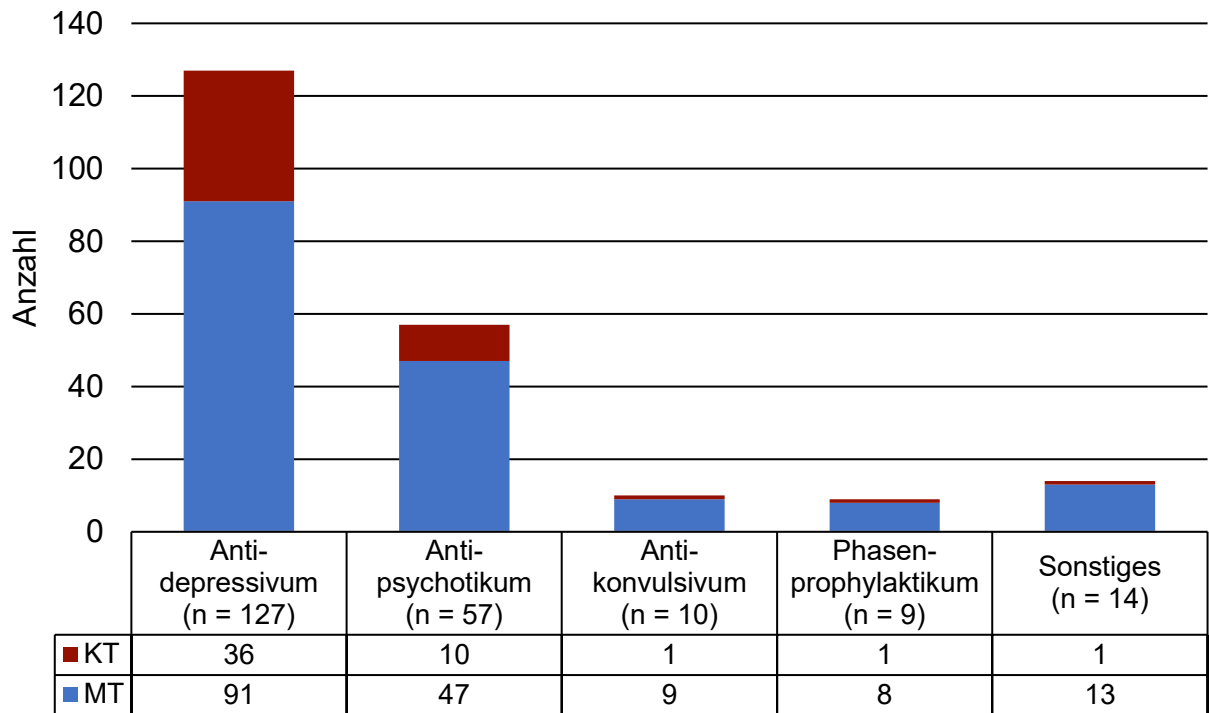


Abbildung 5 Relativer Anteil der Kombinationstherapien nach Medikamentengruppen im MaMo (n = 217; 1991 - 2014)

Kombinationstherapien wurden am häufigsten in der Gruppe der Antidepressiva verschrieben, gefolgt von Antipsychotika.

4.6.2 Aufschlüsselung der Substanzgruppen bei Kombinationstherapien

Tabelle 9 Mütterliche Mono-/Kombinationstherapien mit Psychopharmaka im MaMo (n = 217; 1991 - 2014)

	N	%	%
Monotherapie	169	78	
Kombinationstherapie (> 1 Medikament)	48	22	
Antidepressivum			
> Antidepressiva + Antipsychotikum	14	7	29
> Antidepressiva + Benzodiazepin	9	4	19
> Antidepressiva + Antidepressivum	7	3	15
> Antidepressiva + Antiepileptikum	4	2	8
> Antidepressiva + Opioid	1	0,5	2
> Antidepressiva + Lithium	1	0,5	2
Antipsychotikum			
> Antipsychotikum + Antipsychotikum	6	3	13
> Antipsychotikum + Benzodiazepin	4	2	8
Sonstige			
> Metamphetamin-Polypharmazie	1	0,5	2
> Lithium + Benzodiazepin	1	0,5	2
Gesamt	217	100	100

In der größten Gruppe unter den Kombinationstherapien wurden in 36 Fällen (75%) Antidepressiva mit einem weiteren Kombinationspartner eingenommen. Führender Kombinationspartner waren mit 29% Antipsychotika, am zweithäufigsten Benzodiazepine (19%).

In der Gruppe der Antipsychotika befanden sich 6 Mütter (13%), die mit einem weiteren Antipsychotikum therapiert wurden. An zweiter Stelle wurden auch hier, wie in der Gruppe der Antidepressiva, Benzodiazepine (8%) eingenommen.

4.6.3 Zeitliche Trends von Kombinationstherapien über den Studienzeitraum im MaMo

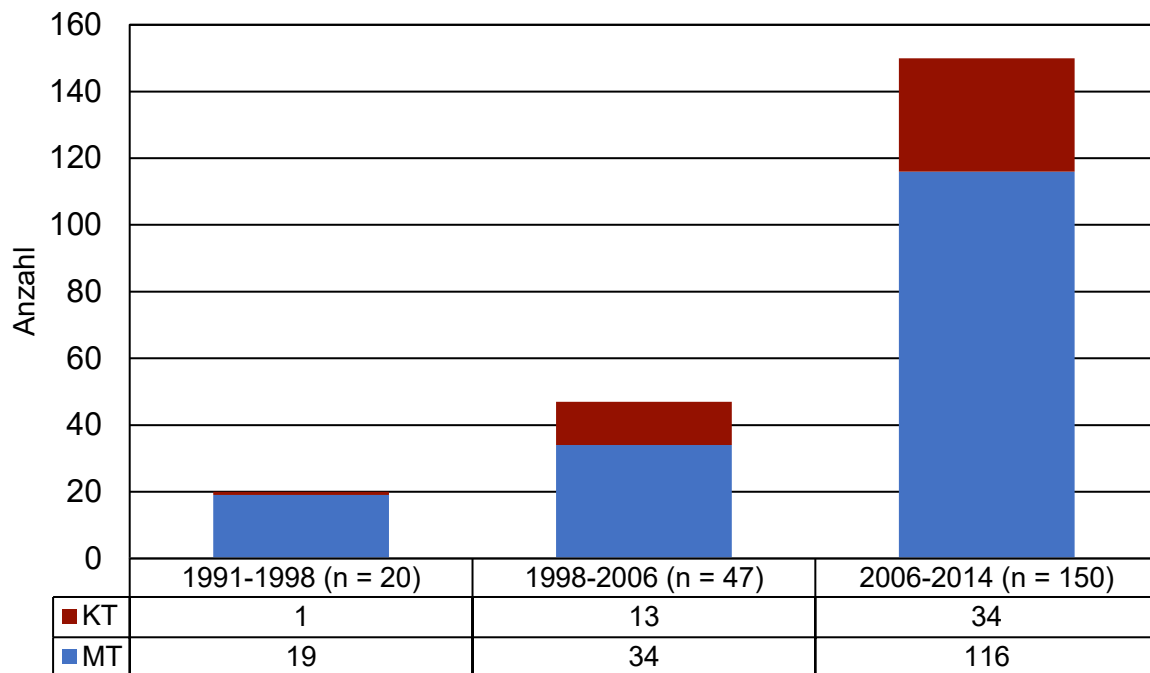


Abbildung 6 Anteil der Mütter mit Einnahme einer Kombinationstherapie im MaMo 1991 - 2014 (n = 217)

Von 1991 - 2014 ließ sich eine kontinuierliche Zunahme verschriebener Psychopharmaka dokumentieren. Entsprechend der Zunahme der psychischen Erkrankungen (nicht eher Medikamentenverschreibungen) nahmen auch die Kombinationstherapien zu. Über den gesamten Studienzeitraum zeigte sich ein deutlicher Anstieg in der Einnahme von Kombinationstherapien. Wurde 1991 - 1998 nur eine Frau mit Mehrfachnennung registriert (0,5%), waren es 1999 - 2006 bereits 6% und in ZR III 16%, was an Kombinationstherapien einem Anteil von nahezu $\frac{1}{4}$ entspricht.

Tabelle 10 Darstellung der Psychopharmaka Kombinationstherapien und zeitlichen Trends im MaMo (n = 48; 1999 - 2014)

Parameter	missings (%)	Studienkollektiv MaMo 1991 - 2014							
		Kombinationstherapie							
		Gesamt N = 48		1999 - 2006 N = 13		2007 - 2014 N = 34		p*	
N	%	N	%	N	%				
MUTTER									
> Migrationshintergrund	-	13	27	5	39	8	24	0,467	
> Alter	-								
≥ 35 Jahre		14	29	1	8	12	35	0,076	
> Alleinstehend	1 (2)	7	15	2	15	5	15	1	
> Depression	-	27	56	4	31	22	65	0,036↑	
> Psychose, Schizophrenie, Angststörung	-	17	35	8	62	9	27	0,041↓	
> Berufstätigkeit	-	41	85	13	100	28	81	0,46	
> Wohnort	-								
- Stadt		24	50	7	54	16	47	0,677	
- Vorstadt		17	35	4	31	13	38	0,743	
- Land		7	15	2	15	5	15	1	
> Rauchen (Ja)	3 (6)	16	36	5	39	10	32	0,909	
KIND									
> Geschlecht (männlich)	-	28	58	7	54	21	62	0,621	
> Frühgeborenes (< 37.SSW)	-	7	15	2	15	5	15	1	
> SGA (< 10% Perzentile)	-	6	13	2	15	4	12	1	
> LGA (> 90% Perzentile)	-	3	6	1	8	2	6	1	
FAMILIÄR									
> SES	1 (2)								
- mittel		27	56	8	62	18	55	0,596	
- niedrig		20	42	5	39	15	45	0,726	

*Trend über die zwei drei Zeiträumen (Zeiträume (↑ aufsteigend / ↓ absteigend), Zahlenwert nur bei Signifikanz angegeben
ZR I nicht aufgeführt bei n < 5

Auffällig und statistisch signifikant war die Zunahme an Kombinationstherapien über den gesamten Studienzeitraum in der Gruppe der Mütter mit Depression (p - Wert = 0,036).

Bei sonst zu geringen Fallzahlen wurde die Gruppe der Psychosen, Schizophrenien und Angststörungen in dieser Analyse zusammen ausgewertet und zeigte einen gegenläufigen Trend. Mit einem signifikanten p - Wert von 0,041 nahm hier die Verschreibung von Kombinationstherapien über die Zeit ab.

5. Diskussion

5.1 Häufigkeiten und zeitlicher Trend psychiatrischer Erkrankungen

Im Studienkollektiv zeigte sich im Beobachtungszeitraum von 1991 - 2014 ein deutlicher Anstieg psychischer Erkrankungen in der Gesamtheit. Unterschiedliche zeitliche Trends ließen sich innerhalb der einzelnen Erkrankungsgruppen beobachten.

Allgemein zu Psychopharmaka und Medikationen in Schwangerschaft und Stillzeit: Als häufige Quelle für Fragen bezüglich der Anwendungssicherheit und -verträglichkeit von Medikamenten in der Schwangerschaft und Stillzeit wird von der Allgemeinbevölkerung, aber auch von Ärzten und medizinischem Personal, das Internetportal www.embryotox.de genutzt (Institut an der Charité – Universitätsmedizin Berlin). Das Zentrum für Pharmakovigilanz arbeitet auf dem neusten wissenschaftlichen Stand und unabhängig von Interessen der Pharmaindustrie (55).

5.1.1 Depressionen und Antidepressiva im MaMo

Im Mainzer Studienkollektiv waren Depressionen mit 132 dokumentierten Fällen (0,2% bezogen auf den Gesamtdatensatz n = 82.542) die am häufigsten vergebene psychiatrische Diagnose. In einem Review von Bennett et al. aus dem Jahr 2004 wurden 714 Studien zu Schwangeren analysiert mit dem Ziel, Prävalenzraten für peripartale Depressionen zu ermitteln. Insgesamt 21 Studien (Kohortenstudien, Datenbankanalysen) mit Daten primär aus Europa und Nordamerika wurden in die Analyse eingeschlossen. Im 1. Trimester waren 7,4% der Mütter von Depressionen betroffen verglichen mit 12% im 3. Trimester. Als häufig verwendetes Messinstrument zur Erhebung der Depressionswerte wurde die EPDS (Edinburgh-Postnatal-Depressions-Skala) verwendet und strukturierte Interviews durchgeführt (56). Die Prävalenzen im 3. Trimester stimmen mit den Schätzungen gleichaltriger nicht schwangerer Frauen überein (14).

Eine Ursache für die Differenz der ermittelten Prävalenzen im MaMo und der zitierten Literatur könnte in der Auswahl des Mainzer Risikokollektivs liegen. Hierbei wurden explizit depressive Mütter mit einer dauerhaften Psychopharmakotherapie während der Schwangerschaft eingeschlossen. Eine Schwangerschaft stellt eine Kontraindikation für viele Psychopharmaka dar. Die medikamentöse Dauertherapie spielt oft als Ultima Ratio in

der Behandlung schwerer depressiver Episoden sowie in der Rezidivprophylaxe eine Rolle. Leichte und mittelschwere Depressionen könnten demzufolge im Mainzer Kollektiv kaum Berücksichtigung finden, da sie primär mit psychotherapeutischen Ansätzen behandelt werden. Höhere Prävalenzen, wie sie in der Literatur zu finden sind, könnten durch den Einschluss von Frauen mit kurzzeitig anhaltenden depressiven Symptomen bedingt sein, ohne dass jemals von einer Chronifizierung der Erkrankung auszugehen ist.

Mütterliche Depressionen zeigten als größtes Kollektiv mit 132 Fällen im Studienzeitraum ein Zuwachs von 80% mit den meisten dokumentierten Fällen in ZR3 (n = 99). Allein in den letzten beiden Studienzeiträumen verdreifachten sich die Diagnosen und erreichten hier Maximalwerte. In einer Studie von Steffen et al. (2020) zeigte sich in einem Beobachtungszeitraum von neun Jahren (2009 – 2017) in der Gesamtbevölkerung ein Anstieg von 12,5% auf 15,5% der diagnostizierten depressiven Störungen. Die Studie erfasste Krankenkassendaten von 87% der in Deutschland lebenden männlichen und weiblichen gesetzlich Versicherten (≥ 15 - 109 Jahre). Die Depressionsdiagnose wird laut Steffen et al. in der Allgemeinbevölkerung immer häufiger vergeben und betrifft einzelne Gruppen unterschiedlich stark. Bei Frauen war die Wahrscheinlichkeit doppelt so hoch von der Diagnose betroffen zu sein, verglichen zu Männern (57).

Krankenkassendaten dienen primär der ärztlichen Abrechnung und unterliegen temporären und regionalen Schwankungen. Ob es sich bei der Erkrankung um eine einmalige Episode oder chronifizierte Störung handelt, geht aus der Studie nicht hervor. Über die Notwendigkeit einer Medikation und Dauer der Einnahme ist nichts bekannt. In den Daten von Bretschneider et al. (2008) zeigten schwere depressive Störungen altersspezifische Trends in der Gruppe der jungen Frauen im Alter von 18 - 34 Jahren mit einer 12-Monats-Prävalenz von 8,8% (1997 – 1999) verglichen mit 15,6% (2009 - 2012), was nahezu einer Verdopplung entspricht (58).

Mögliche Ursachen der steigenden Prävalenzen können eine stärkere Inanspruchnahme der ärztlichen Versorgung sein und hätte zur Folge, dass es zur Detektion früher nicht erkannter Depressionen kommen würde. Dies führt zu einer Zunahme der Diagnosen, nicht aber der Erkrankungen. Eine Theorie kann sein, dass es durch die gestiegene Nachfrage der Betroffenen zu einem erhöhten Angebot kommt. Der kontinuierliche Ausbau der Gesundheitsversorgung psychisch erkrankter Menschen mit Optimierungen im Bereich der ambulanten, stationären, pharmakologischen und psychologischen Versorgung führt zu einem erhöhten Behandlungsangebot (59). Besonders psychische Erkrankungen sind in

den letzten Jahren durch vielfältige Kampagnen und Aufklärungsarbeit, vor allem in den sozialen Medien, zunehmend endstigmatisiert worden und finden zunehmend gesellschaftliche Akzeptanz. Werdende Mütter werden in der heutigen Zeit vor vielfache Herausforderungen gestellt (Vollzeitbeschäftigungen, lange Ausbildungs- und Studienzeiten, finanzielle Faktoren). Eine weitere Ursache für den Anstieg der depressiven Störungen kann durch die hohe Komorbidität mit anderen psychiatrischen Erkrankungen, bspw. Angststörungen und Suchterkrankungen, bedingt sein (60). Es gilt zu diskutieren inwiefern Depressionen in der neueren Zeit als Modediagnose zu werten sind. Begriffe wie Burnout, Mental Load oder Stress werden häufig nicht klar voneinander abgegrenzt und führen zu einer Missklassifikation und Überschätzung des Trends.

Gefühle wie beispielsweise Traurigkeit und Melancholie werden vereinfacht, was zu einer Zunahme der gefühlten Depressivität führt und der Komplexität der psychischen Erkrankung nicht gerecht wird. Die Kernkriterien in der Depressionsdiagnostik sind über die Zeit hinweg stabil geblieben mit kleineren Aktualisierungen in den diagnostischen Handbüchern nach DSM (aktuell DSM-5) und ICD-10-GM. In der letzten Version des DSM-5 (erschienen Mai 2013) wurden neben den postpartalen Depressionen erstmalig Depressionen mit peripartalen Beginn kategorisiert (61). Diese Kategorie ist für die vorliegende Arbeit von untergeordneter Relevanz, da Frauen mit peripartalen Beginn einer psychiatrischen Erkrankung von der Studie ausgeschlossen wurden. Insgesamt werden in DSM-5 die Schwierigkeiten und Symptome, die Frauen während der Schwangerschaft erleben, erstmalig abgebildet und könnten zukünftig Einfluss auf die steigenden Diagnosezahlen Schwangerer haben.

In den Mainzer Daten nahmen 217 (0,3% bezogen auf den Gesamtdatensatz $n = 82.542$) der Mütter mindestens ein Therapeutikum ein und in der Gruppe der Psychopharmaka zeigten sich Antidepressiva mit 59% führend in der Verschreibungshäufigkeit. Innerhalb dieser Substanzgruppe wurden die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-hemmer (SSRI) am häufigsten verschrieben und von 57% der Frauen mit Depressionen regelmäßig konsumiert. Die zweitgrößte Gruppe bildeten Trizyklische Antidepressiva mit einem Anteil von 20%, gefolgt von neueren Substanzen, den selektiven Serotonin-Noradrenalin Wiederaufnahmehemmern (SSNRI) mit 19%. Die Schlussgruppe mit 3% bildeten Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA)/Tetrazyklische Antidepressiva und ein dokumentierter Fall mit Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmern (NDRI). In der Literatur sind keine genauen Daten zur Häufigkeit

der Psychopharmakaeinnahme während der Schwangerschaft generell vorhanden und häufig wird nach Substanzgruppen differenziert. Während der Schwangerschaft hat www.embryotox.de als Antidepressiva der Wahl Sertralin und Citalopram, beide aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), gelistet. Alternative Substanzen sind Amitryptilin, ein Trizyklisches Antidepressivum sowie Mirtazapin aus der Gruppe der Tetrazyklischen Antidepressiva (62). In einer amerikanischen Fall-Kontroll-Studie mit 6.582 Schwangeren wurden mütterliche Daten im Zeitraum von 1998 – 2005 gesammelt und die Exposition gegenüber Antidepressiva analysiert. Sertralin und Fluoxetin (SSRI) waren die führenden Substanzen, gefolgt von Bupropion (SNDR) welcher auch als Partner in der Kombinationstherapie mit Antidepressiva eine Rolle spielte (63).

In einem Review von Marasine et al. aus dem Jahr 2021 wurde das Einnahmeverhalten von Antidepressiva bei beiden Geschlechtern ≥ 18 Jahre weltweit untersucht. Antidepressiva wie SSRI wurden am häufigsten verschrieben und gelten als sehr gut verträglich und nebenwirkungsarm (64). In den Mainzer Daten konnte eine kontinuierliche Zunahme bei den „Antidepressiva“ beobachtet werden. Über den Studienzeitraum vervierfachte sich die Einnahme mit einem Höhepunkt der Verschreibungszahlen im letzten Studienzeitraum ($n = 101$). Als treibende Kraft für diesen Effekt gilt die Substanzgruppe der SSRI, mit den höchsten Einnahmen im ZR 2007 – 2014. Im gleichen Zeitraum zeigten Vertreter aus der Gruppe der SSNRI ebenfalls zunehmenden Einzug in der medikamentösen Dauertherapie. Ältere Substanzen wie Trizyklische Antidepressiva ließen als einzige Substanzgruppe einen abnehmenden Trend verzeichnen.

In einer Studie von Bogowicz et al. konnte in England von 1998 – 2008 eine Verdreifachung der Verschreibungszahlen für Antidepressiva festgestellt werden. Hauptsächlich war der Trend verursacht durch das Einführen neuerer Substanzen (wie den SSRI) da diese Gruppe mit einem günstigen Sicherheitsprofil während der Schwangerschaft einhergeht und zudem eine Ausweitung der Zulassung für Angst- und Zwangsstörungen erhalten hatte. Trizyklische Antidepressiva zeigten einen abnehmenden Trend (65). Die Daten von Bogowicz et al. decken sich mit dem in Mainz beobachteten Trend. Eine Zunahme medikamentöser Dauertherapien wird als Ursache für die gestiegenen Verschreibungszahlen diskutiert. Frauen weisen insgesamt gesehen durchweg höhere Raten in der Einnahme von Antidepressiva auf (66). Des Weiteren können Substanzen wie SSRI mit Sertralin oder Citalopram eine Lücke starker Unsicherheit und Zurückhaltung seitens der behandelnden Ärzte geschlossen haben. Aus Angst vor Toxizität kann es zu

Beginn des Studienzeitraums im MaMo eine Anzahl unbehandelter Frauen mit Depressionen gegeben haben, denen nun erstmalig eine sichere Therapieoption der medikamentösen Dauertherapie zur Verfügung gestellt wurde.

Die vorliegenden Mainzer Daten bestätigen somit die aktuelle Studienlage. SSRI gelten während der Schwangerschaft als Substanzen 1.Wahl mit gutem Sicherheitsprofil und wurden im MaMo am häufigsten eingenommen. Die Mainzer Daten liefern Informationen zu einem Hochrisikokollektiv bei bisher wenig vergleichender nationaler Literatur.

5.1.2 Psychosen und Antipsychotika im MaMo

Insgesamt 31 Fälle (0,04%) mit mütterlichen Psychosen wurden in den Mainzer Daten identifiziert. Das Vorkommen von Psychosen in der Allgemeinbevölkerung liegt bei ca. 3% (14). Psychosen, die einer medikamentösen Dauertherapie während der Schwangerschaft erfordern, sind insgesamt ein seltenes Phänomen. In der Literatur lassen sich hierzu keine genauen Zahlen finden. Es finden sich vor allem Daten zur Postpartalzeit und Wochenbettpsychosen zeigen Häufigkeiten von ca. 0,2% (41). Mit 26% (n = 57) bildeten Antipsychotika die zweitgrößte Medikamentengruppe im Psychopharmaka-Kollektiv. Davon nahmen knapp mehr als die Hälfte der Mütter im MaMo Antipsychotika der 1. Generation ein gefolgt von Substanzen der 2. Generation. Das Verhältnis zwischen den beiden Gruppen war mit 1,1:1 nahezu gleich. Zu Häufigkeiten während der Schwangerschaft im deutschsprachigen Raum findet sich derzeit kaum vergleichbare Literatur.

Auf internationaler Ebene wurden über einen siebenjährigen Studienzeitraum von Toh et al. retrospektiv die Daten bei 4.771 amerikanischen Müttern hinsichtlich ihres Einnahmeverhaltens von Antipsychotika während der Schwangerschaft, bis zum Zeitpunkt der Entbindung, analysiert. Die Mehrheit von 4.224 Frauen erhielt ein Antipsychotikum der 2. Generation und nur 548 eins der 1. Generation. Das entspricht einem Verhältnis von 8:1. Während im Mainzer Kollektiv nur Frauen mit einer Dauertherapie eingeschlossen wurden, erhielten die Mütter in der Studie von Toh et al. eine Akuttherapie während der Schwangerschaft (67). Unabhängig von der Therapiedauer lieferten weitere Untersuchungen ähnliche Ergebnisse zur Einnahmehäufigkeit wie Toh et al. und fasst man diese zusammen, wurde in der Gruppe der atypischen Antipsychotika Quetiapin am häufigsten eingenommen, gefolgt von Substanzen wie Olanzapin, Risperidon oder Aripiprazol (67, 68).

Die Mainzer Daten bestätigen die aktuelle Datenlage. Insgesamt 27 Substanzen der 2. Generation wurden ab 2003 bis 2014 eingenommen, verglichen mit der 1. Generation, bei welcher über den gesamten Studienzeitraum 30 Substanzen konsumiert wurden. Folglich ist zu erwarten, dass Substanzen der 2. Generation aufgrund der sicheren Anwendung mit günstigem Nebenwirkungsprofil in der klinischen Praxis weiter an Bedeutung gewinnen werden. In der Mainzer Trendauswertung zeigte das zweitgrößte Kollektiv „Psychose“ einen Trend mit einer Reduktion um 60%. Am Ende der Studienzeit hatten 9% der Frauen im Psychopharmaka-Kollektiv die Diagnose einer Psychose verglichen mit noch 39% zu Beginn der Analyse. Hierzu findet sich bisher wenig vergleichbare Literatur.

In einem Review von Kirkbride et al. wurde die Häufigkeit psychotischer Erkrankungen in England in einem Zeitraum von 60 Jahren analysiert (1950 – 2009). Zu den Einschlusskriterien gehörten Studienteilnehmer im Alter von 16 und 64 Jahren mit psychotischen Erkrankungen, bipolaren Störungen und Schizophrenien. Nach Überprüfung konnte keine Veränderung der Häufigkeit psychotischer Störungen in der größten systematische Recherche Englands festgestellt werden. Mehrfachnennungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurden durch Ausschluss im ersten Schritt der Analyse vermieden (69).

Die fallenden Prävalenzen im MaMo können vielfältige Ursachen haben. Ein Grund kann in der Unterdiagnostik psychotischer Störungen liegen. Im Vergleich zu Depressionen sind Menschen mit psychotischen Störungen zahlreichen Stigmata ausgesetzt, was eine offene Thematisierung des Krankheitsbildes (bspw. Erforderlichkeit einer medikamentösen Therapie) verhindert und zur Unterrepräsentation führt. Ein weiterer Grund kann in der mangelnden Therapie-Compliance der Patientengruppe liegen.

Im Studienzeitraum ließ sich ein kontinuierlicher, im Vergleich zum „Antidepressiva“-Kollektiv, weniger steiler Anstieg der Verschreibungen feststellen. Die multivariate Analyse ergab eine Erhöhung der Verschreibungen von 71% über den Faktor „Zeit“. Dominierten von 1991 – 2000 vor allem Substanzen der 1. Generation, wurden ab 2000 vermehrt Präparate der 2. Generation verschrieben. In der bereits zuvor zitierten Studie von Toh et al. ließ sich eine 2,5-fach erhöhte Zunahme der Atypika von 2001 – 2007 beobachten (67). Laut Park et al. haben Antipsychotika der 2. Generation aufgrund der guten Verträglichkeit in den letzten Jahren auch zunehmenden Einsatz in der Behandlung bipolarer Störungen und Depressionen erfahren (68).

In einer Untersuchung von Alexander et al. stieg der Off-Label-Use atypischer Antipsychotika in Amerika von 50% auf 60% im Zeitraum von 1995 – 2008, da im Jahr 1995 noch 74% aller Behandlungen mit Antipsychotika bei Erkrankungen durchgeführt wurden, die bis 2008 nicht von der FDA zugelassen waren. Dies hatte eine Zunahme der Verschreibungen zur Folge (70). Eine retrospektive Arbeit von Hefner et al. (2022) analysierte 53.909 Off-Label Fälle von Psychopharmaka in zehn deutschen psychiatrischen Krankenhäusern für einen Zeitraum von 2 Jahren. Zu den am häufigsten verschriebenen Off-Label Substanzen zählten Antipsychotika wie Quetiapin und Risperidon in der Behandlung von Suchterkrankungen oder affektiven Störungen (71).

Die Zunahme der Verschreibungen ist vor allem auf den vermehrten Einsatz Antipsychotika der 2. Generation zurückzuführen. Substanzen wie Quetiapin gelten peri- und postpartal als Mittel der Wahl (72). Die zunehmende Off-Label Anwendung im Bereich weiterer psychiatrischer Krankheitsbilder lässt sich auch in den Zahlen des MaMo beobachten. Zudem spielen sie in der Kombinationstherapie eine wichtige Rolle. Phasenprophylaktika, Benzodiazepine und Ionenkanalblocker ließen aufgrund der kleinen Fallzahl keinen validen Trend errechnen.

Die Auswertungen des Mainzer Datensatzes schließen hier eine Lücke. Mit einer Prävalenz von 0,04% ist das Vorkommen von Müttern mit einer dauerhaften Medikation während der Schwangerschaft aufgrund einer Psychose fünfmal so selten wie in der Postpartalzeit.

5.1.3 Angststörungen und Schizophrenie

Angststörungen mit einer medikamentösen Dauertherapie wurden bei 17 Frauen (0,02%) dokumentiert. Verglichen mit der internationalen Literatur gehören Angststörungen mit einer Prävalenz von 13% zu den häufigen peripartalen psychiatrischen Erkrankungen (14). Auch hier lässt sich die Diskrepanz in den Prävalenzen diskutieren, da als Therapieform 1. Wahl in der Gruppe der Angsterkrankungen verhaltenstherapeutische Ansätze im Rahmen einer Psychotherapie gelten. Davon lässt sich ableiten, dass es sich im Mainzer Risikokollektiv vorwiegend um Mütter mit chronifizierten und schweren Verläufen der Angststörung handelt. Von einer Schizophrenie waren in den Mainzer Daten mit 16 Müttern (0,02%) ähnlich viele Frauen wie in der Gruppe der Angststörungen betroffen. In der Schwangerschaft zeigen sich ähnliche Häufigkeiten ohne vermehrte Exazerbationen (14, 50).

Jungbauer et al. (2010) untersuchten 370 Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie hinsichtlich ihrer klinischen und soziodemografischen Merkmale. Je schwerer ein Betroffener an Schizophrenie erkrankt war, desto geringer die Wahrscheinlichkeit Nachwuchs zu bekommen. Verliefe die Erkrankung hingegen milde und war im Alltag weniger durch akute Ausbrüche erschüttert, stieg die Wahrscheinlichkeit einer Elternschaft (73). Eine in Stockholm 1978 – 1994 durchgeführte Registerstudie konnte keine Zunahme der Inzidenz bei Betroffenen (Männer, nicht schwangere Frauen) mit Schizophrenie und paranoider Psychose im Untersuchungszeitraum feststellen. Sie kam sogar zu dem Ergebnis, dass die Erstaufnahmeraten für Frauen mit Schizophrenie rückläufig waren. Die meisten Erstdiagnosen erhielten Frauen im Alter von 30 – 34 Jahren und im gesamten Studienzeitraum zeigten sich keine Änderungen der Diagnosekriterien (74). Zu ähnlichen Ergebnissen wie in Stockholm kamen Munk-Jørgensen et al. (1992) in einer dänischen Fallregisterstudie mit 10.090 Probanden am Institut für psychiatrische Demografie in Aarhus. Die Erstaufnahmeraten für Schizophrenie zeigten sich bei beiden Geschlechtern von 1971 – 1991 in der dänischen Bevölkerung rückläufig (75).

Die Trenddeskription in den zitierten Studien kann dadurch bedingt sein, dass es sich bei den „Schizophrenien“ um ein Patientenkollektiv mit oftmals wenig Therapieadhärenz/Compliance handelt. Zu diskutieren ist der Umstand inwiefern ein verändertes Verständnis von Gesundheit und Krankheit dazu führt, dass schwere psychische Erkrankungen wie die Schizophrenie mit starken Stigmata behaftet sind und zum gesellschaftlichen Ausschluss führen. Ähnlich wie bei den Psychosen ist eine Unterrepräsentation die Folge.

Kein eindeutiger zeitlicher Trend ließ sich bei Müttern mit Schizophrenie, Angststörung oder Epilepsie im MaMo erkennen, wobei auch die Zahlen gering waren.

5.2 Anamnestiche und soziodemographische Einflussfaktoren bei Müttern mit psychiatrischer Erkrankung

Soziodemografische Merkmale der Mütter wurden nach genau definierten Parametern aufgeschlüsselt. Neben kindlichen Daten wurden mütterliche Daten wie das Alter, Wohnort, Fertilitätsbehandlung, Migrationshintergrund, familiärer Status, Berufstätigkeit und Nikotinabusus in die Analyse einbezogen. Ergänzt wurden die soziodemographischen Variablen durch Informationen zur Familie wie dem sozioökonomischen Status. Ziel ist es,

Risikofaktoren zu ermitteln und mit Hilfe von „Red Flags“ gefährdete Frauen zu identifizieren.

5.2.1 Migrationshintergrund

In der Erkrankungsgruppe „Depressionen“ hatten 21% der Frauen einen Migrationshintergrund und 36% in der Gruppe der Psychosen. Im Vergleichskollektiv hatten 28,2% einen Migrationshintergrund, dies entspricht $\frac{1}{4}$ weniger depressiven Schwangeren mit Migrationshintergrund verglichen mit dem Gesamtdatensatz. Andere psychiatrische Erkrankungen wie Angststörungen und Schizophrenien zeigten ähnlich hohe Werte wie im Vergleichskollektiv (30% vs. 25%). In den durchgeführten Analysen der Mainzer Daten zeigten Frauen mit Migrationshintergrund einen „protektiven“ Effekt bezogen auf die Einnahme von Antidepressiva (OR 0,6). Auch das Einbeziehen relevanter Faktoren mittels multipler logistischer Regression zeigte diesbezüglich nahezu die gleiche Risikoreduktion um die Hälfte (OR 0,55), was sich somit als robustes und nahezu unbeeinflussbares Ergebnis zeigt. Vorrangig findet sich Literatur zu Migrantinnen, Geflüchteten und ethnischen Minderheiten bedingt durch die europaweite Flüchtlingskrise 2015/2016.

Eine von Shakeel et al. zwischen 2008 und 2010 in Oslo durchgeführte prospektive und populationsbezogene Kohortenstudie mit selektionierten 748 Schwangeren untersuchte den Zusammenhang verschiedener Einflussfaktoren, wie der ethnischen Zugehörigkeit, bezogen auf das Auftreten mütterlicher Depressionen. Frauen aus Westeuropa (Norwegen, Schweden, Dänemark und andere westeuropäische Länder) bildeten die Referenzgruppe und es fanden sich ca. 60% Frauen anderer ethnischer Zugehörigkeit (Osteuropa, Afrika, Asien, Süd- und Mittelamerika). Explizit Frauen aus dem Nahen Osten und Südasien zeigten im Vergleich zur Referenzgruppe ein ca. dreifach erhöhtes signifikantes Risiko für Depressionen (76).

In einer Längsschnittstudie der University of Washington wurden auf Grundlage der DSM-IV-Diagnosekriterien mittels Fragebögen 1.997 Schwangere im Zeitraum von 2004 – 2010 hinsichtlich ihrer ethnischen Herkunft in Gruppen eingeteilt und auf perinatale Depressionen untersucht. Faktoren wie hoher psychosozialer Stress, niedriges Bildungsniveau und Vorerkrankungen waren signifikant mit einem hohen Risiko für perinatale Depressionen assoziiert. Die ermittelte Gesamtprävalenz für perinatale Depressionen betrug 5,1% (N = 103) und war mit 15,3% am höchsten in der Gruppe der schwarzen Frauen (77). Das Robert

Koch-Institut sammelte in der groß angelegten Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) von 2008 – 2011 unter anderem Daten zum Gesundheitszustand von Menschen mit Migrationshintergrund. Anhand von Befragungen, Untersuchungen und Tests wurden individuelle Depressionswerte ermittelt und höhere Werte zeigten sich nur für Frauen mit Migrationshintergrund der ersten Generation (15,1%) verglichen mit Frauen ohne Migrationshintergrund (9,1%). Frauen der ersten Generation litten insgesamt unter einer schlechteren gesundheitlichen Verfassung und zeigten ein geringeres Inanspruchnahmeverhalten gesundheitlicher Dienste (78). In den Mainzer Daten lassen sich ca. die Hälfte der Mütter den Regionen Mittel- und Nordeuropa und Nordamerika zuordnen und entsprechen nicht dem klassischen Risikokollektiv ethnischer Minderheiten. Die meisten Studien konzentrieren sich auf Frauen aus dem Mittleren Osten, Afrika und Asien, was der anderen Hälfte der Mainzer Mütter mit Migrationshintergrund entspricht. Neben der EU-Osterweiterung und europäischer Flüchtlingswelle ab 1991 (Jugoslawienkrieg) handelt es sich in Mainz vor allem um Migrantinnen der 2./3. Generation (79).

Der protektive Einfluss auf die Entwicklung einer Depression und folglich Einnahme von Antidepressiva kann zu einem dadurch bedingt sein, dass Frauen der 2. Generation weniger Stressoren (Bildung, Sprache, Finanzen) ausgesetzt sind im Vergleich zur Einwanderergeneration. Die psychische Gesundheit in der 2. Generation unterscheidet sich kaum von Menschen ohne Migrationshintergrund (80). Oftmals besteht ein Mehrgenerationenhaushalt mit hoher familiärer Unterstützung. Kulturell traditionelle Rollenmodelle in denen die Frauenrolle primär eine soziale Ausrichtung wie Kindererziehung hat, können weniger Identitätskrisen/Stress hervorrufen.

Dem steht gegenüber, dass die verminderte Einnahme von Antidepressiva bei Frauen mit Migrationshintergrund als Folge einer fehlenden Inanspruchnahme des Angebots oder auch des Erkennens der Erkrankungen in dieser Gruppe zu sehen ist. Abhängig vom Herkunftsland herrscht ein anderes kulturelles Verständnis von psychischen Erkrankungen. Unterschiede in der Definition von „Gesundheit“ und „Krankheit“ führen dazu, dass depressive Symptome nicht als Erkrankung gedeutet werden und die Einnahme von Psychopharmaka als verzichtbar/potenziell schädlich gesehen wird. Ein wichtiger Faktor ist, dass die untersuchten Frauen in den genannten Studien oft einen niedrigeren sozioökonomischen Status hatten (76, 77).

Zu diskutieren ist auch der Umstand, wie Frauen mit Migrationshintergrund in den Studien ausgewählt wurden und ob beispielsweise eine Selektion durch die Sprache bei

Teilnehmerinnen stattgefunden hatte, falls eine Einwilligung notwendig war. Im Mainzer Modell wurde anhand eines Nationalitätenschlüssel eine präzise Zuordnung in Subgruppen ermöglicht, wohingegen in vielen Studien gezielt auf Risikogruppen eingegangen wird, die per se schon auffällig sind (Migrantinnen, Geflüchtete). Die globale Flüchtlingskrisen der letzten Dekade macht eine neue Bewertung nötig.

5.2.2 Sozioökonomischer Status

Mütter mit Depressionen und einem niedrigen familiären SES waren mit 22% ähnlich häufig vertreten wie im Mainzer Vergleichskollektiv (21%). Psychosen (32%) und Schizophrenien (50%) zeigten ein höheres Vorkommen bei Familien mit niedrigem SES. In den Mainzer Daten zeigten sich signifikante Werte bei der Medikation. Frauen mit einem niedrigen SES nahmen über den Studienzeitraum gesehen häufiger Antidepressiva ein und zeigten ein mehr als doppelt so hohes Risiko für die Einnahme von Antipsychotika. In der multivariaten logistischen Analyse zeigte sich nach Adjustierung ein borderline signifikantes Ergebnis (OR = 1,38) für die Einnahme von Psychopharmaka.

Neben Einflüssen wie dem Gesundheitssystem und Versichertenstatus diskutierten Hanley et al. in der retrospektiven Kohortenstudie in British Columbia (Kanada) die Rolle des sozioökonomischen Status als weiteren möglichen Einflussfaktor. Das provinzwweite Geburtenregister (BC Perinatal Database) dokumentierte im Studienzeitraum von 2000 – 2009 insgesamt 217.721 Schwangere, davon waren 10,6 % der Frauen an einer Depression erkrankt. Verglichen mit den gesunden Frauen wurde bei depressiven Müttern mit niedrigem SES (gemessen am Einkommensquintil) häufiger die Depressionsdiagnose vergeben (15,7% vs. 22,5%). Frauen mit einem niedrigen SES neigten dazu, häufiger Ihren Hausarzt zu konsultieren, wohingegen bei hohem SES ein Facharzt (oft Psychiater) aufgesucht wurde. Frauen mit einem hohen SES nahmen etwas häufiger ein SSRI-Antidepressivum ein, verglichen mit einem niedrigen SES (57,3% vs. 53,4%).

Antipsychotika wurden doppelt so oft von Frauen mit niedrigem SES eingenommen (5,5%) und weniger von Frauen der oberen sozioökonomischen Schicht (2,7%) (81). In der Studie von Hanley et al. konnte die Diagnose einer Depression auch während der Schwangerschaft vergeben werden. Somit befanden sich Frauen mit Akut- und Dauertherapien in der Studie. Eine eindeutige Stärke ist der Populationsbezug, sowie die Größe des Studienkollektivs. Andere Untersuchungen konnten das vermehrte Auftreten von Depressionen bei Frauen mit

niedrigem SES ebenfalls beobachten (82, 83). Die Ergebnisse der Studie stimmen in vielen Punkten mit den Mainzer Ergebnissen überein. Mütter mit Depressionen hatten seltener einen hohen familiären SES. Bei keiner der erkrankten Frauen im MaMo mit hohem SES kam die Diagnose Psychose vor. Im Beobachtungszeitraum konnte ein signifikanter Anstieg bei Müttern mit niedrigem SES bezüglich der Einnahme von Antidepressiva beobachtet werden. Im Vergleichskollektiv zeigte sich ein entgegengerichteter zeitlicher Trend und der Anteil der Frauen mit niedrigem SES nahm über den Studienzeitraum ab. Gründe für die erhöhte Einnahme von Psychopharmaka und speziell Antipsychotika bei Schwangeren mit niedrigem familiären SES werden in der Literatur bisher unzureichend diskutiert. In den Mainzer Daten wurde bei Frauen mit einer Schizophrenie am häufigsten ein niedriger familiärer SES vergeben (50%).

Eine zentrale Frage ist, ob die Frauen aufgrund ihres niedrigen SES erkranken oder ob die Erkrankung selbst einen sozialen Abstieg verursacht. Bereits in den späten Anfängen der Neunzigerjahre (1939) beobachteten Faris et al. die erhöhte Inzidenz Schizophrenie-erkrankter Menschen in sozial stark benachteiligten Gegenden (84). Spätere Arbeiten untersuchten dieses Phänomen und die „Drifthythese“ der Schizophrenie entstand, welche besagt, dass ein sozialer Abstieg durch die psychiatrische Erkrankung selbst stattfindet (85). Sariaslan et al. (2016) stellte in Übereinstimmung mit weiteren Zwillingsstudien Schizophrenie Erkrankter die Hypothese einer genetischen Veranlagung auf, welche die Wahrscheinlichkeit erhöht, in sozial benachteiligten Gegenden zu wohnen (86).

Der im Studienzeitraum beobachtete Anstieg der Einnahme von Antidepressiva bei Frauen mit einem niedrigen SES kann dadurch erklärt werden, dass aufgrund der Erkrankung seltener ein festes Arbeitsverhältnis möglich ist, was zu Armut und weiteren vielfachen gesundheitlichen Risiken (Mangelernährung, gefährlicher Substanzkonsum) führt. Diese Stressoren begünstigen eine weitere Chronifizierung der Erkrankung.

5.2.3 Mütterliches Alter

Mütter ≥ 35 Jahre zeigten in den Mainzer Daten einen jeweils fast immer doppelt so hohen prozentualen Anteil bei Depression (34%), Psychose (36%), Angststörung (47%) und Schizophrenie (44%) gegenüber den Vergleichskollektiv (20%). Im Gesamtdatensatz des MaMo nahm der relative Anteil der Mütter ≥ 35 Jahre über den Studienzeitraum zu und im

Gegenüber dem Anteil der Mütter in den Subgruppen 20 – 34 Jahre und < 20 Jahre ab. Dies trägt der Überalterung unserer Gesellschaft auch an dieser Stelle Rechnung. Insgesamt zeigte das Kollektiv der Mütter ≥ 35 Jahre im Vergleich zu jüngeren Müttern im MaMo ein doppelt so hohes Risiko Psychopharmaka (v.a. Antidepressiva) einzunehmen.

Aasheim et al. (2012) untersuchten in einer norwegischen Studie den Zusammenhang zwischen fortgeschrittenem Alter bei Erstgebärenden und psychischer Belastung. In dieser Kohortenstudie mit 19.291 Schwangeren wurden im Zeitraum von 1999 – 2008 mütterliche und kindliche Daten aus dem nationalen Geburtenregister analysiert. Die Definition der älteren Mütter lag hier bei ≥ 32 Jahre und als Referenzgruppe dienten Frauen von 25 – 31 Jahre. Die Gruppe der älteren Frauen fühlte sich subjektiv während und nach der Schwangerschaft einer größeren psychischen Belastung ausgesetzt und litt mit 8% häufiger schon vor der Schwangerschaft an Depressionen, verglichen mit den Jüngeren (5,5%).

Gleichzeitig wurden in der Gruppe der älteren Frauen nach der Entbindung vermehrt schwierige Geburtsergebnisse wie komplizierte vaginale Entbindungen, eine höhere Rate an Kaiserschnitten und Frühgeburtlichkeit dokumentiert, wobei ein ursächlicher Zusammenhang in den steigenden Geburtskomplikationen mit einhergehender Risikoschwangerschaft ab ≥ 35 Jahren bestehen kann (87). Muraca et al. kamen in Kanada zu ähnlichen Ergebnissen. Insgesamt 7936 Frauen im Alter von 20 – 44 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen und diagnostischen Interviews unterzogen. Im Zeitraum 2007 – 2008 wurde mit einem OR von 3,4 die höchste Prävalenz von Depressionen bei Müttern ≥ 40 Jahre ermittelt (88). In einer Studie von Cooper et al. (2007) wurde die Altersgrenze von amerikanischen Müttern bei ≥ 25 gesetzt und im Zeitraum von 1999 – 2003 ein zweifach erhöhtes Risiko für die Einnahme von Antidepressiva ermittelt (89).

Die Mainzer Ergebnisse bestätigen die internationale Literatur und zeigen, dass das mütterliche Alter als wichtiger Einflussfaktor für psychiatrische Erkrankungen und die Einnahme von Psychopharmaka zu werten ist. Gleichzeitig steigt das Alter der Erstgebärenden immer weiter an und lag 2020 in Deutschland durchschnittlich bei 29,9 Jahren (90). Damit einhergehend steigen auch die potenziellen Komplikationen und Risiken in der Schwangerschaft und dies kann zur Verunsicherung der Mutter führen mit Schwierigkeiten in der Anpassung an die Mutterschaft. Dem steht entgegen, dass die psychische Erkrankung die Frauen dazu veranlasst die Schwangerschaft hinauszuzögern und zur späten Mutterschaft führt. Die meisten psychischen Erkrankungen fallen mit der Lebensphase des Kinderkriegens zusammen.

5.2.4 Alleinstehende Mutter

Im MaMo zeigte sich bei den Schwangeren mit Depressionen (5%) und Schizophrenie (13%) mehr Alleinstehende, verglichen mit den gesunden Müttern (3,9%). Frauen mit einer Psychose und Angststörung befanden sich alle in einer festen Partnerschaft. Über den Studienzeitraum hinweg kam es im Vergleichskollektiv insgesamt zu einer Abnahme alleinstehender Frauen. Ein mehr als doppelt so hohes Risiko für die mütterliche Einnahme von Antidepressiva ermittelte die univariate Berechnung. Mütter, die zum Zeitpunkt ihrer Schwangerschaft soziale Unterstützung durch einen festen Partner oder Ehemann erfahren, haben laut Hein et al. geringere Risiken an ante- oder postpartale Depressionen zu erkranken.

In der Kohortenstudie der Universitätsklinik Erlangen mit 1.100 Schwangeren wurde zu drei festgelegten Zeitpunkten während der Schwangerschaft im Studienzeitraum von 2005 – 2007 Depressionswerte mit der Edinburgh-Postnatal-Depressions-Skala (EPDS) ermittelt und mit sozioökonomischen Faktoren (wie Partnerschaftsstatus) in Verbindung gebracht. Zu allen drei gemessenen Zeitpunkten zeigten alleinstehende Frauen signifikant höhere EPDS-Testwerte (91). Hanley et al. (2018) kam in Kanada zu ähnlichen Ergebnissen, zumal der Faktor „Alleinerziehend“ unter depressiven Schwangeren mehr als doppelt so häufig vertreten war (81). Ein hoher Bildungsstand, körperliche Fitness und Heirat galten in der ebenfalls in Kanada durchgeführten Studie von Muraca et al. (2014) als protektive Faktoren im Hinblick auf mütterliche Depressionen (88). Studien zu weiteren psychiatrischen Erkrankungen der Mutter mit Informationen zur Partnerschaft lassen sich nur bedingt finden.

Die hohe Zahl alleinstehender Frauen im Mainzer „Schizophrenie“-Kollektiv lässt sich zum einen dadurch erklären, dass es sich bei dieser Erkrankungsgruppe um eine schwerwiegende psychiatrische Erkrankung handelt. Bei chronisch rezidivierenden Formen kann die Erkrankung eine enorme Belastung für eine Partnerschaft darstellen und durch die teilweise stark eingeschränkte soziale Kompetenz Betroffener (Paranoia, Wahn etc.) eine Herausforderung für Angehörige sein. Auf der anderen Seite könnte die Erkrankung selbst zur sozialen Isolation führen. Untersucht man im Vergleich zu den zitierten europäischen/nordamerikanischen Studien ein stark kulturell geprägtes traditionelles Umfeld gaben bspw. Mütter aus Nigeria häufiger an unter kulturellen Stigmata zu leiden. Vorgeburtliche Depressionen spielten eine große Rolle in polygamen Ehen und ein Leben ohne festen Partner galt in diesem traditionellen Setting als gesellschaftlich inakzeptabel (92).

5.2.5 Mütterliches Rauchen und weitere erfragte Suchtmittel

Da in der Auswertung mütterlicher Suchtmittel im MaMo nur wenige Frauen betroffen waren ($n < 5$), wurde nur der Faktor „Rauchen“ ausgewertet. Regelmäßigen Konsum von Tabak gaben im MaMo dreimal mehr Frauen mit Schizophrenie (38%) an und doppelt so häufig mit Depressionen (26%) und Psychose (23%). Mütter, die an einer Angststörung (13%) litten, zeigten nur einen marginalen Unterschied im Vergleich zu den nicht erkrankten Frauen (13,3%). Im Studienzeitraum kam es im Vergleichskollektiv des MaMo in den Jahren von 1991 bis 2014 zu einer massiven Abnahme rauchender Mütter. Am Ende des Studienzeitraums halbierte sich die Zahl rauchender Mütter nahezu (16,2% vs. 9,1%). In der Regressionsanalysen zeigte die Einnahme von Antidepressiva ein 3-fach und die Einnahme von Antipsychotika ein ca. 2,5-fach erhöhtes Risiko zu Rauchen. Die allgemeine Einnahme von Psychopharmaka war mit einem OR von drei erwartet hochsignifikant.

In der großen japanischen Metaanalyse von Ohi et al. wurde über einen Zeitraum von 25 Jahren (1992 – 2017) der Raucherstatus von schizophrenen Patienten und dem der Allgemeinbevölkerung verglichen. Insgesamt 12 Studien erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in verschiedenen japanischen Städten durchgeführt. Patienten mit Schizophrenie zeigten zwei- bis dreifach erhöhte Raten an Zigarettenkonsum verglichen mit der allgemeinen Bevölkerung (93). Das RKI hat in sieben groß angelegten Gesundheitssurveys im Zeitraum von 1991 – 2015 das Rauchverhalten und zeitliche Trends in der Bevölkerung analysiert. Insgesamt lagen 106.158 Personendaten von Männern und Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren vor. Bei beiden Geschlechtern waren nahezu in allen Altersgruppen fallende Prävalenzen zu beobachten. Rauchten 1991 noch fast vier von zehn der 25 – 39-Jährigen, waren es 2015 nur noch zwei bis drei (94).

In den Mainzer Daten rauchten 1991 – 1998 noch 16 % der Mütter, wohingegen es im Zeitraum 2007 – 2014 nur noch 9 % waren. Im gleichen Zeitraum traten verstärkt gesundheitspolitische Maßnahmen zur Eindämmung des Tabakkonsums in Kraft (95, 96). Obwohl das Rauchverhalten psychisch Erkrankter bereits Gegenstand einiger internationaler Studien war, ist die Datenlage für Schwangere unzureichend. Die Gründe für den erhöhten Tabakkonsum sind nicht eindeutig. Ripke et al. (2014) identifizierte verschiedene Genloci, die für das Rauchen und die Entwicklung einer Schizophrenie gleichermaßen prädisponieren (97). In der Arbeit von Kendler et al. (2015) wurde im Zeitraum von 1981 – 1998 der Zusammenhang zwischen Rauchverhalten und Schizophrenie mit Hilfe von Daten des schwedischen Wehrpflicht- und Geburtenregisters

untersucht. Insgesamt 1.423.849 Frauen und 233.879 Männer mit der Diagnose einer Schizophrenie oder nichtaffektiven Psychose wurden in die Studie eingeschlossen. Rauchten Frauen in der späten Schwangerschaft noch, zeigten sie insgesamt ein höheres Risiko an Schizophrenie zu erkranken, verglichen mit Frauen die in der Frühschwangerschaft damit aufhörten. Das Risiko war am höchsten bei starken Rauchern. Der Risikofaktor „Rauchen“ begünstigt laut Kendler bei beiden Geschlechtern das spätere Auftreten einer Schizophrenie und kann als ein potenzieller Trigger gesehen werden (98).

Ob Rauchen per se psychische Erkrankungen begünstigt oder vielmehr als „Proxy“ oder Ausdruck des seelischen Ungleichgewichtes zu werten ist, lässt keine abschließende Bewertung zu. Neben dem Rauchen als Ventil zum Stressabbau („Selbstmedikation“), kann es einen beruhigenden Effekt auf die Betroffenen haben und Sicherheit geben (Beruhigungsmechanismus). Die Mainzer Daten haben deutlich zum Ausdruck gebracht, dass der Effekt des Rauchens nicht nur eine Gruppe der psychischen Erkrankungen betrifft, sondern als allgemeiner Risikofaktor für die Einnahme von Psychopharmaka zu werten ist.

In Mainz rauchten vor allem Frauen mit einem niedrigen SES. Jahnel et al. (2018) untersuchte in einer Stichprobe von 194 Probanden aus Pittsburgh (Pennsylvania) im Zeitraum von 2007 – 2010 den Zusammenhang von Rauchen und niedrigem SES. Laut Jahnel trafen Raucher mit niedrigem SES im Alltag vermehrt auf raucherfreundliche Umgebungen und waren dadurch vermehrt Rauchern in ihrer Umwelt exponiert (99). Dies kann als statusabhängiges Verhalten gewertet werden.

5.2.6 Wohnort

Schwangere in Mainz zeigten hinsichtlich des Auftretens einzelner psychiatrischer Erkrankungen örtliche und regionale Unterschiede. Im Vergleichskollektiv lebte der Großteil der Mütter im MaMo in der Stadt (46,6%) und Vorstadt (41,4%), gefolgt von einer ländlichen Gegend (9,9%). Innerhalb der Gruppe der psychischen Erkrankungen lebten Frauen mit Depressionen und Angststörungen vermehrt auf dem Land (12% vs. 29%). Frauen mit Psychose lebten zum Großteil in der Stadt (65%). In der Vorstadt waren es vor allem Mütter mit einer Schizophrenie (50%). In der Regressionsanalyse zeigte sich ein borderline signifikantes Ergebnis mit einer Risikoerhöhung um 60% für die Einnahme von Antidepressiva bei gleichzeitigem Wohnen auf dem Land.

Chang et al. untersuchte von 2017 – 2018 das Vorkommen depressiver Symptome im ländlichen Nordwesten Chinas an 1.053 Schwangeren im 2 und 3 Trimester. Depressive Symptome wurden mit Hilfe eines Screening-Instruments der chinesischen Version der Depressionsskala (DASS – C21) erhoben und demografische Merkmale wurden mit Fragebögen ergänzt. Die Prävalenz depressiver Symptome in der ländlichen Region lag bei 16,4% und war damit höher als bei Frauen, die urban lebten (100).

In einem Review aus dem Jahr 2014 untersuchten Padhy et al. den Zusammenhang zwischen dem vermehrten Auftreten von Psychosen und Schizophrenien in der Stadt. Neben biologischen Risikofaktoren wie dem Vorhandensein genetischer Prädisposition und Geburtskomplikationen wurden auch soziale Faktoren (Armut, schwierige Nachbarschaftsverhältnisse, ethnische Zugehörigkeit) als Trigger einer Schizophrenie diskutiert. (101). In Bezug auf die Studie von Padhy et al, zeigen die Daten im „Schizophrenie“-Kollektiv des MaMo neben dem bereits diskutierten niedrigen SES keine Unterschiede bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit. Als eindeutige Risikofaktoren konnten ein höheres mütterliches Alter ≥ 35 Jahre, der Faktor „Alleinstehend“, „Rauchen“ und das Leben in der Vorstadt identifiziert werden.

Über die Gründe der unterschiedlichen Häufungen psychiatrischer Erkrankungen in bestimmten Gegenden ist wenig bekannt. Das vermehrte Auftreten von Müttern mit Schizophrenie in der Vorstadt/Psychose in der Stadt kann zu einem durch den urbanen Stress (in Kombination mit einer genetischen Prädisposition) hervorgerufen werden. Obwohl der Zugang zur medizinischen Versorgung in urbanen Gebieten deutlich besser ausgebaut ist, kann er durch soziale und wirtschaftliche Benachteiligungen erschwert sein. Das vermehrte Auftreten im MaMo von Frauen mit Depressionen und Angststörungen in ländlichen Strukturen in Bezug auf das Vergleichskollektiv wirft ebenfalls Fragen auf. Durch erschwerten Zugang zu Spezialisten fungiert als Anlaufstelle häufiger der Hausarzt und seltener ein Facharzt, mit Möglichkeit einer fundierten Diagnostik und Therapie.

5.3 Kombinationstherapien im zeitlichen Verlauf und häufige Verschreibungsmuster

Neben der klassischen Monotherapie können Psychopharmaka zur Wirksteigerung miteinander kombiniert werden und meistens werden Substanzen einer Klasse gewählt. Bei der Augmentierung wählt man zusätzlich ein Pharmakon einer anderen Wirkstoffklasse und kombiniert dieses mit der Basismedikation (102). Bevor sich der behandelnde Arzt für eine Kombinationstherapie entscheidet, wird in der Regel erst geprüft, ob die Dosis des Monotherapeutikums weiter gesteigert oder auf ein anderes Präparat zurückgegriffen werden kann. Erfolgt weiterhin keine ausreichende Symptomkontrolle kann die Standardtherapie durch weitere Psychopharmaka ergänzt werden. Viele Patienten sprechen gut auf eine Standard Monotherapie an, jedoch werden in der Literatur häufig Zahlen zwischen 30 – 40% angegeben in denen keine Linderung eintritt (103).

Insgesamt 48 der 217 Frauen im MaMo erhielten eine medikamentöse Kombinationstherapie mit einem jeweiligen Anteil von $\frac{1}{4}$ in der Gruppe der Antidepressiva und Antipsychotika. Bezogen auf die Erkrankungsgruppe erhielten $\frac{1}{4}$ der Frauen mit Psychose, Schizophrenie und Angsterkrankung eine Kombinationstherapie verglichen mit den Depressionen ($\frac{1}{5}$).

Im Studienzeitraum zeigte sich eine deutliche Zunahme in der Polypharmazie in der Gesamtgruppe der psychiatrischen Erkrankungen. Statistisch signifikant zeigte sich die Zunahme der Kombinationstherapien mit einer Verfünffachung bei Müttern mit Depressionen, entsprechend der Zunahme der Depressionen im Allgemeinen. Bei Müttern mit Psychose, Schizophrenie und Angststörung nahmen die Kombinationstherapien über den Studienzeitraum hinweg statistisch signifikant ab. Bei kleiner Gruppengröße ($n = 17$) ist der Effekt eingeschränkt zu interpretieren.

Antidepressivum und Antipsychotikum

In den Mainzer Daten haben mit 22% ca. $\frac{1}{5}$ der Frauen eine Kombinationstherapie erhalten. Bei 29% der rezeptierten Psychopharmaka bestand das häufigste Verschreibungsmuster aus einem Antidepressivum kombiniert mit einem Antipsychotikum. Diese Kombination kann bei psychiatrischen Krankheitsbildern wie der Behandlung therapieresistenter

Depressionen, bipolarer Störungen, Zwangsneurosen und generalisierten Angststörungen angewendet werden (103). Die Studienlage zu dieser Kombination ist kontrovers und bezieht sich zumeist auf ein nicht schwangeres Kollektiv. Ein entsprechend 2013 verfasster Review-Artikel stellte im Tierexperiment fest, dass die Augmentierung bei therapieresistenten Depressionen mit Hilfe eines Atypikums zur Verbesserung der depressiven Symptomatik führte (104). Die Kombination von einem Antidepressivum mit einem Antipsychotikum wird auch zur Behandlung von Depressionen mit wahnhafter Symptomatik eingesetzt, da sie aufgrund des hohen Suizidrisikos mit einer erhöhten Mortalität einhergehen (105). Insgesamt haben sich die Kombinationsmöglichkeiten von Psychopharmaka durch das Einführen der atypischen Antipsychotika deutlich vervielfältigt.

Antidepressivum und Benzodiazepin

Im Mainzer Studienkollektiv bestand die zweithäufigste Kombination (19%) aus der Einnahme eines Antidepressivums mit einem Benzodiazepin. Aufgrund ihres hohen Abhängigkeitspotentials werden Benzodiazepine als Anxiolytika nur kurzfristig gegeben. Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2019 über die medikamentöse Kombination eines Antidepressivums mit einem Benzodiazepin bei schweren Depressionen in der Allgemeinbevölkerung zeigte, dass die Kombinationstherapie nur in der anfänglichen Krankheitsphase einer Antidepressiva Monotherapie überlegen war, jedoch nicht in der Dauertherapie (> 12 Wochen) (106).

Hanley et al. (2014) konnte in einer retrospektiven Kohortenstudie mit 35.303 amerikanischen Schwangeren 4.068 Fälle (11,5%) identifizieren, wo ein Antidepressivum mit einem Anxiolytikum kombiniert wurde. Als Anxiolytika wurden Benzodiazepine und mit ihnen verwandte Substanzen (Z-Substanzen) definiert, die primär bei Schlafstörungen eingenommen werden. In der Gruppe der Benzodiazepine wurden am häufigsten Diazepam und Lorazepam eingenommen. Im Studienkollektiv bestand eine hohe Komorbidität von Angststörungen bei den an Depressionen erkrankten Müttern, was die häufige Kombination dieser Substanzen erklären könnte (107).

In der Metaanalyse von Furukawa et al. (2001) wurde an 679 Probanden die Effektivität einer Monotherapie mit einem Antidepressivum oder einer Kombinationstherapie (Antidepressivum und Benzodiazepin) verglichen. Die Kombination der beiden Psychopharmaka zeigte einen schnelleren Wirkeintritt im Vergleich zur Monotherapie. Zu Beginn der Therapie zeigte sich ein günstiger Effekt auf Symptome wie Angst und

psychomotorische Unruhe, bis zum Einsetzen der stimmungsaufhellenden Wirkung nach einigen Wochen (108). Durch die Kombinationstherapie mit einem Benzodiazepin lassen sich bekannte Nebenwirkungen einzelner Antidepressiva (Schlafstörungen, Unruhe, Agitation) therapieren und bietet bei ängstlich agitierten und suizidalen Patienten eine wichtige Therapieoption.

Antidepressivum und Antidepressivum

Die gleichzeitige Einnahme von zwei Antidepressiva wurde bei 15% der Mütter im MaMo dokumentiert. Bevorzugt wird die gleichzeitige Gabe von Präparaten mit unterschiedlichem Wirkmechanismus zur synergistischen Ergänzung. Die Kombination von einem SSRI oder SNRI mit Mirtazapin (α_2 AR-Antagonist) hat in einer kleinen amerikanischen randomisierten Studie von Carpenter et al. (2001) mit 26 Patienten zu einer Verminderung der depressiven Symptome geführt (109). In Zusammenarbeit mit den Universitäten in Florida und Ottawa lieferte eine weitere doppelblinde Studie von Blier et al. (2010) bei größerer Fallzahl ($n = 105$) ähnliche Ergebnisse und konnte keine Zunahme an Nebenwirkungen verzeichnen (110). In einem Review von Rocha et al. (2012) zeigte sich die Kombination aus einem SSRI und Trizyklischen Antidepressivum einer Monotherapie überlegen. Jedoch können auch hier die Studienergebnisse nicht verallgemeinert werden, da es sich meistens um kleine Fallgruppen mit kurzer Beobachtungsdauer handelt (111).

Insgesamt kann die Kombination von Antidepressiva erfolgsversprechend sein, bei Nebenwirkungen unter Monotherapie oder unzureichender Remission.

Antipsychotikum und weitere Kombinationspartner

Im Mainzer Studienkollektiv nahmen zehn Frauen (21%) ein Antipsychotikum mit einem weiteren Kombinationspartner ein. Bei 13% der Schwangeren war dies ein weiteres Antipsychotikum und 8% erhielten ein Benzodiazepin. Ein 2002 veröffentlichter Review-Artikel stellte mehrere wissenschaftliche Hypothesen auf, welcher Argumente für eine Kombinationstherapie mit zwei Antipsychotika lieferte. Bei nur unzureichendem Ansprechen auf eine Monotherapie könne ein weiteres Antipsychotikum zu einer suffizienteren Besetzung dopaminerger Rezeptoren führen, was eine Wirksteigerung zur Folge hätte. Substanzen der 2. Generation weisen eine komplexe Rezeptorbindung im ZNS auf und können durch zusätzliche Wirkmechanismen komplementär wirken. Durch eine Kombination zweier niedrig dosierter Antipsychotika kann im Vergleich zur maximal

eskalierten Monotherapie (Gefahr der Toxizität) eine bessere Wirksamkeit erzielt werden (112). Clark et al. untersuchte Verschreibungsmuster mit Antipsychotika in einer Kohorte von 836 an Schizophrenie erkrankten Personen aus New Hampshire. Von 1995 – 1999 hatte sich die Zahl der Kombinationstherapien mehr als vervierfacht. Die gleichzeitige Einnahme von Substanzen der 2. Generation nahm am schnellsten zu (113). Darüber hinaus kann das weitere Antipsychotikum auftretende Nebenwirkungen einer Monotherapie abdämpfen.

In der multizentrischen, randomisierten und doppelblinden COMBINE-Studie wurde an 16 psychiatrischen Zentren in Deutschland über einen Zeitraum von 16 Wochen die Einnahme von Antipsychotika bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung hinsichtlich der Wirksamkeit analysiert. Per Zufallsprinzip erhielt eine Gruppe der Patienten im Alter von 18 – 65 Jahren eine Kombinationstherapie mit zwei atypischen Antipsychotika (Olanzapin und Amisuprid). Die Kontrollgruppe erhielt eines der beiden genannten Antipsychotika und ein Placebo. Insgesamt 321 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, nachdem vorab eine Selektion der Studienteilnehmer von 2012 – 2018 stattgefunden hatte. In allen drei Behandlungsgruppen fanden sich hohe Abbruchquoten zwischen 36% und 50%.

Die Kombinationstherapie mit Olanzapin und Amisuprid zeigte sich auch bei Berücksichtigung der Abbrüche weiter signifikant und vor allem Negativsymptome (bspw. Affekt- und Antriebsreduktion) sprachen gut auf die Kombination an. (114). Durch die zusätzliche Gabe eines Anxiolytikums aus der Gruppe der Benzodiazepine können häufige Symptome (Angst, Unruhe) bspw. im Rahmen einer paranoiden Schizophrenie mitbehandelt werden.

5.4 Stärken und Limitationen der Arbeit

Eine Stärke dieser vorliegenden Arbeit ist die Vollzähligkeit der Mainzer populationsbezogenen Daten und die Vollständigkeit der Kernvariablen für diese Auswertung. Das Register dokumentiert im prospektiven Design eine vollständige Geburtenkohorte. Der Beobachtungszeitraum von 24 Jahren erlaubt zudem Trendanalysen über einen langen Zeitraum. In der internationalen Literatur finden sich nahezu keine Publikationen, die eine so umfangreiche aktiv erhobene Gruppengröße über einen so langen Studienzeitraum aufweisen.

Das große Vergleichskollektiv erfasste 82.325 vollständig dokumentierte Fälle und bildete die Basis für valide statistische Berechnungen. Durch ein speziell geschultes Team und standardisierte Prozesse bekommen die aktiv erhobenen unverzerrten (engl. unbiased) Daten eine überaus hohe Validität und Reliabilität von überdurchschnittlicher klinischer Qualität.

Einschränkungen ergeben sich zum einen aus der Tatsache, dass nach psychiatrischer Erkrankung und Psychopharmakaeinnahme unterschieden wurde und zum anderen nach Indikation/Medikation. Psychische Erkrankungen wurden anhand des Codierschlüssels mit der Kennziffer 02 versehen, Psychopharmaka mit 19. In einigen Fällen bestand eine gewisse Unschärfe, wenn eine Codierung für ein Psychopharmakon vergeben wurde, aber keine psychiatrische Diagnose bestand. Plausibilitätsprüfungen konnten nur im Nachhinein erfolgen. Psychopharmaka finden häufig Off-Label-Use bei Nicht-Psychiatrischen Krankheitsbildern. Nicht immer passte die dokumentierte Medikation zur Hauptdiagnose und solche Fälle wurden von der Studie ausgeschlossen.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit konnten Fragen zu mütterlichen psychiatrischen Erkrankungen, ihrer Medikation und Soziodemografie durch die sehr gute Aufarbeitung und Analyse am Kollektiv der Schwangeren abgebildet und beantwortet werden. Das flächendeckende und populationsbezogene Geburtenregister „Mainzer Modell“ (MaMo) erfasste in einem Zeitraum von 1991 – 2014 Daten zu 82.542 Geburten. Es wurden Häufigkeiten und soziodemografische Einflüsse im zeitlichen Wandel bei mütterlicher Dauertherapie mit Psychopharmaka während der Schwangerschaft untersucht. Für die Trendanalyse wurden drei Zeiträume miteinander verglichen (1991 – 1998 vs. 1999 – 2006 vs. 2007 – 2014). Als Referenzgruppe dienten Mütter ohne Psychopharmakaeinnahme während der Schwangerschaft. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien gingen 217 betroffene, validierte Mutter–Kind Paare die Analyse ein.

Depressionen waren mit 132 dokumentierten Fällen die häufigste Diagnose in der Gruppe der psychiatrischen Erkrankungen gefolgt von den Psychosen (n = 31), Angststörungen (n = 17), und Schizophrenien (n = 16). Depressionen ließen im Studienzeitraum einen Zuwachs von 80% verzeichnen, in Übereinstimmung mit dem globalen Trend. Gründe der stetig zunehmenden Prävalenzen können eine steigende Nachfrage und stärkere Inanspruchnahme der ärztlichen Versorgung sein mit vermehrter Detektion früher nicht erkannter Depressionen (Zunahme der Diagnosen, nicht Erkrankungen). Die Endstigmatisierung depressiver Erkrankungen führt zur zunehmenden gesellschaftlichen Akzeptanz. Themen wie Burnout und Mental Load können Depressionen zu einer der führenden Modediagnosen des 21. Jahrhunderts machen, mit Überschätzung des Trends. Psychosen zeigten im Studienzeitraum eine Reduktion um 60%. Ein „echter Rückgang“ ist auch nach Hinzuziehen der internationalen Literatur fraglich. Eine mangelnde Therapie-Compliance erkrankter Frauen kann zu einer Unterdiagnostik psychotischer Störungen führen. Stigmata der Erkrankung (bspw. Wahn, Halluzinationen) führen zur gesellschaftlichen Ablehnung und erschweren einen offenen Umgang Betroffener.

Analog dazu wurden in der Gruppe der Psychopharmaka 127 Antidepressiva (59%) und 57 Antipsychotika (26%) eingenommen. Über den gesamten Studienzeitraum zeigte sich eine hochsignifikante Zunahme in der Einnahme von Antidepressiva um das ca. 5-fache und Verdoppelung der Antipsychotika. In Unterteilung nach Substanzgruppen dominierten in der Klasse der Antidepressiva am häufigsten Vertreter der SSRI (57 %), gefolgt von Trizyklika

(20 %) und SSNRI (19 %). Neuere Vertreter aus der Gruppe der SSRI waren im MaMo treibende Kraft für die zunehmenden Verschreibungen, mit hohem Sicherheitsprofil und guter Verträglichkeit während der Schwangerschaft. Ältere Substanzen, wie Trizyklika, ließen einen abnehmenden Trend verzeichnen. In der Gruppe der Antipsychotika wurden im letzten Studienzeitraum vor allem Substanzen der neuen 2. Generation (bessere Wirksamkeit, geringere Nebenwirkungen) eingesetzt und lösten zunehmend Antipsychotika der älteren 1. Generation ab.

Mütter, die Antidepressiva einnahmen, zeigten hochsignifikante Risikoerhöhung um das Doppelte für die Faktoren „Alter \geq 35 Jahre“, „Alleinstehend“ und „Rauchen“. Mehrheitlich waren Frauen von einem niedrigen sozioökonomischen Status in ländlichen Regionen betroffen. Der Migrationshintergrund zeigte eine Risikoreduktion um die Hälfte und erwies sich als protektiv. Mütter mit Schizophrenie und Psychose lebten im Vergleich zu den gesunden Müttern in Mainz vermehrt in der Vorstadt/Stadt. Schwangere \geq 35 Jahre zeigten ein doppelt so häufiges Vorkommen im Kollektiv der Psychose, Angststörung und Schizophrenie. Im Gesamtdatensatz des MaMo nahm der relative Anteil der Mütter \geq 35 Jahre über den Studienzeitraum zu und im Gegenzug der Anteil der Mütter in den Subgruppen 20 – 34 Jahre / $<$ 20 Jahre ab. Dies trägt der Überalterung unserer Gesellschaft auch an dieser Stelle Rechnung. Das insgesamt höhere Alter Erstgebärender mit einhergehenden potenziellen Schwangerschaftsrisiken und –komplikationen korreliert mit dem häufigen Auftreten psychischer Erkrankungen in der vulnerablen Lebensphase des Kinderkriegens.

Ein soziales Gefälle betrifft vor allem Frauen mit der Einnahme von Antidepressiva und Antipsychotika, während sich im Gesamtkollektiv des MaMo eine Zunahme des mittleren und hohen sozialen Status abbilden ließ. Es ist unklar, ob die Erkrankung selbst einen Abstieg in die untere soziale Schicht verursacht, oder ob durch die soziale Benachteiligung eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber psychiatrischen Erkrankungen gegeben ist. In der Regressionsanalyse zeigte der Faktor „Rauchen“ eine dreifache Risikoerhöhung bei der allgemeinen Einnahme eines Psychopharmakons mit gleichzeitig deutlich rückläufigem Trend rauchender Mütter im Gesamtkollektiv. Ob Rauchen per se psychische Erkrankungen begünstigt oder vielmehr als „Proxy“ oder Ausdruck des seelischen Ungleichgewichtes zu werten ist lässt keine abschließende Bewertung zu. Insgesamt 48 Frauen (22%) nahmen eine Kombinationstherapie ein und in der Gesamtgruppe der psychiatrischen Erkrankungen zeigte sich im Studienzeitraum eine deutliche Zunahme der Polypharmazie mit signifikanter

Verfünffachung bei Müttern mit Depressionen. Am häufigsten wurde ein Antidepressivum mit einem Antipsychotikum kombiniert. Neue Substanzen (bspw. SSRI/ Antipsychotika der 2. Generation) ermöglichen vielfältige Kombinationen mit neuen Therapieoptionen. Es ist zu erwarten, dass sich der Trend weiter fortsetzt.

7. Literaturverzeichnis

1. Porst M, Lippe EV, Leddin J, Anton A, Wengler A, Breitzkreuz J, et al. The Burden of Disease in Germany at the National and Regional Level. *Dtsch Arztebl Int.* 2022;119(46):785-92.
2. Bellach BM, Knopf H, Thefeld W. [The German Health Survey. 1997/98]. *Gesundheitswesen.* 1998;60 Suppl 2:S59-68.
3. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, et al. [Mental disorders in the general population : Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH)]. *Nervenarzt.* 2014;85(1):77-87.
4. Rohde A, Dorsch VM, Schaefer C. [Treatment with psychopharmaca during pregnancy - part I: as little as possible but as much as necessary]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2012;80(4):227-40.
5. First MB. MSD Manual Ausgabe für Patienten [Internet]10/2023 [zitiert am 5.07.2021]. URL:<https://www.msdmanuals.com/de-de/heim/psychische-gesundheitsst%C3%B6rungen/psychische-gesundheit-%E2%80%93-eine-%C3%BCbersicht/behandlung-psychischer-erkrankungen?query=psychische%20erkrankungen%20gef%C3%BChle>
6. Leucht S, FH. *Kurzlehrbuch Psychiatrie und Psychotherapie.* Stuttgart: Thieme; 2012: 87 - 110.
7. Hollon SD, Thase ME, Markowitz JC. Treatment and Prevention of Depression. *Psychol Sci Public Interest.* 2002;3(2):39-77.
8. Pearlstein T. Use of psychotropic medication during pregnancy and the postpartum period. *Womens Health (Lond).* 2013;9(6):605-15.
9. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *Jama.* 2006;295(5):499-507.
10. Seyfried LS, Marcus SM. Postpartum mood disorders. *Int Rev Psychiatry.* 2003;15(3):231-42.
11. Gaillard A, Le Strat Y, Mandelbrot L, Keïta H, Dubertret C. Predictors of postpartum depression: prospective study of 264 women followed during pregnancy and postpartum. *Psychiatry Res.* 2014;215(2):341-6.
12. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K, Spranger J. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *Arch Gynecol Obstet.* 2002;266(3):163-7.
13. First MB, Clarke DE, Yousif L, Eng AM, Gogtay N, Appelbaum PS. DSM-5-TR: Rationale, Process, and Overview of Changes. *Psychiatr Serv.* 2023;74(8):869-75.
14. Kühner C. [Mental disorders in pregnancy and postpartum : Prevalence, course, and clinical diagnostics]. *Nervenarzt.* 2016;87(9):926-36.
15. Josefsson A, Berg G, Nordin C, Sydsjö G. Prevalence of depressive symptoms in late pregnancy and postpartum. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(3):251-5.
16. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(1):19-28.
17. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Leitlinienreport, Version 3.02.2022 [zitiert am 29.12.2022]. DOI: 10.6101/AZQ/000505. www.leitlinien.de/depression.

18. Sidebottom AC, Harrison PA, Godecker A, Kim H. Validation of the Patient Health Questionnaire (PHQ)-9 for prenatal depression screening. *Arch Womens Ment Health*. 2012;15(5):367-74.
19. Zuckerman B, Amaro H, Bauchner H, Cabral H. Depressive symptoms during pregnancy: relationship to poor health behaviors. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160(5 Pt 1):1107-11.
20. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(1):8-19.
21. Berger M, Hecht H. *Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie [E-Book]*. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2019: 383 - 388. DOI: 10.1016/C2013-0-22676-3
22. Hyde JS, Mezulis AH, Abramson LY. The ABCs of depression: integrating affective, biological, and cognitive models to explain the emergence of the gender difference in depression. *Psychol Rev*. 2008;115(2):291-313.
23. Zajkowska Z, Gullett N, Walsh A, Zonca V, Pedersen GA, Souza L, et al. Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood - a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2022;136:105625.
24. Hübner-Liebermann B, Hausner H, Wittmann M. Recognizing and treating peripartum depression. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(24):419-24.
25. Sabella D. Antidepressant Medications. *Am J Nurs*. 2018;118(9):52-9.
26. Völkel B. Pschyrembel online. Monoamin-Hypothese [Internet]. 09/2018 [zitiert am 04.01.2023]. URL: <https://www.pschyrembel.de/Monoamin-Hypothese/P05932018>.
27. Schaefer C, Padberg S. *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit [E-Book]*. 8., vollst. überarb. Aufl. ed. München: Elsevier; 2012. DOI: 10.1016/B978-3-437-21203-1.X0001-5.
28. Schneider J, Patterson M, Jimenez XF. Beyond depression: Other uses for tricyclic antidepressants. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(12):807-14.
29. Embryotox, Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit. Nortriptylin [Internet]. 2013 [zitiert am 09.01.2023]. URL: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/nortriptylin/>.
30. Jilani TN, Gibbons JR, Faizy RM, Saadabadi A. Mirtazapine. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
31. Benkert O, Hippus H. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie [E-Book]*. 13th ed. 2021 ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2021.
32. Bergemann N, Paulus WE. [Affective disorders during pregnancy : Therapy with antidepressants and mood stabilizers]. *Nervenarzt*. 2016;87(9):955-66.
33. Cole JA, Modell JG, Haight BR, Cosmatos IS, Stoler JM, Walker AM. Bupropion in pregnancy and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(5):474-84.
34. Mayers AG, Baldwin DS. Antidepressants and their effect on sleep. *Hum Psychopharmacol*. 2005;20(8):533-59.
35. Rohde A, Dembinski J, Dorn C. Mirtazapine (Remergil) for treatment resistant hyperemesis gravidarum: rescue of a twin pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2003;268(3):219-21.
36. Trazodone. *Mother To Baby | Fact Sheets*. Brentwood (TN): Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) Copyright by OTIS, July 1, 2021.; 1994.

37. Gastaldon C, Arzenton E, Raschi E, Spigset O, Papola D, Ostuzzi G, et al. Neonatal withdrawal syndrome following in utero exposure to antidepressants: a disproportionality analysis of VigiBase, the WHO spontaneous reporting database. *Psychol Med.* 2023;53(12):5645-53.
38. Suarez EA, Bateman BT, Hernández-Díaz S, Straub L, Wisner KL, Gray KJ, et al. Association of Antidepressant Use During Pregnancy With Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. *JAMA Intern Med.* 2022;182(11):1149-60.
39. Lieberman JA, First MB. Psychotic Disorders. *N Engl J Med.* 2018;379(3):270-80.
40. Friedman SH, Reed E, Ross NE. Postpartum Psychosis. *Curr Psychiatry Rep.* 2023;25(2):65-72.
41. Davies C, Segre G, Estradé A, Radua J, De Micheli A, Provenzani U, et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(5):399-410.
42. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie : Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie [E-Book].* Berlin, Heidelberg: Springer; 2020. DOI: 10.1007/978-3-662-46689-6
43. Betcher HK, Wisner KL. Psychotropic Treatment During Pregnancy: Research Synthesis and Clinical Care Principles. *J Womens Health (Larchmt).* 2020;29(3):310-8.
44. Hillemecher T, Simen S, Rehme MK, Frieling H. [Antipsychotics during pregnancy: a systematic review]. *Nervenarzt.* 2021;92(5):494-500.
45. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician.* 2010;81(5):617-22.
46. Embryotox, Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit. Haloperidol [Internet]. 2023 [zitiert am 18.01.2023]. URL: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/haloperidol>
47. Viguera AC, McElheny SA, Caplin PS, Kobylski LA, Rossa ET, Young AV, et al. Risk of Poor Neonatal Adaptation Syndrome Among Infants Exposed to Second-Generation Atypical Antipsychotics Compared to Antidepressants: Results From the National Pregnancy Registry for Psychiatric Medications. *J Clin Psychiatry.* 2023;84(1).
48. Hastie R, Tong S, Hiscock R, Lindquist A, Lindström L, Wikström AK, et al. Maternal lithium use and the risk of adverse pregnancy and neonatal outcomes: a Swedish population-based cohort study. *BMC Med.* 2021;19(1):291.
49. De León OA. Antiepileptic drugs for the acute and maintenance treatment of bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry.* 2001;9(5):209-22.
50. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15067.
51. Queißer-Luft A. Epidemiologie von Fehlbildungen. *Der Gynäkologe.* 2005;38(1):8-15.
52. Damhuis SE, Ganzevoort W, Gordijn SJ. Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(2):267-79.
53. Bender R, Lange S. [What is the p-value?]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007;132 Suppl 1:e15-6.
54. Tenny S, Hoffman MR. *Odds Ratio: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022 2022.*
55. Embryotox. Das Institut Embryotox. [Internet] 2023 [zitiert am 05.01.2023]. URL: <https://www.embryotox.de/das-institut/ueber-uns/unsere-aufgaben/>.

56. Bennett HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson TR. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol.* 2004;103(4):698-709.
57. Steffen A, Thom J, Jacobi F, Holstiege J, Bätzing J. Trends in prevalence of depression in Germany between 2009 and 2017 based on nationwide ambulatory claims data. *J Affect Disord.* 2020;271:239-47.
58. Bretschneider J, Janitza S, Jacobi F, Thom J, Hapke U, Kurth T, et al. Time trends in depression prevalence and health-related correlates: results from population-based surveys in Germany 1997-1999 vs. 2009-2012. *BMC Psychiatry.* 2018;18(1):394.
59. Thom J, Bretschneider J, Kraus N, Handerer J, Jacobi F. [Healthcare epidemiology of mental disorders : Why is the prevalence not declining despite growing provision of care?]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2019;62(2):128-39.
60. Hidaka BH. Depression as a disease of modernity: explanations for increasing prevalence. *J Affect Disord.* 2012;140(3):205-14.
61. Uher R, Payne JL, Pavlova B, Perlis RH. Major depressive disorder in DSM-5: implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV. *Depress Anxiety.* 2014;31(6):459-71.
62. Embryotox. Depressive Krankheitsbilder. [Internet] 2023 [zitiert am 02.01.2023]. URL: <https://www.embryotox.de/erkrankungen/details/ansicht/erkrankung/depressive-krankheitsbilder/>.
63. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Friedman JM. Patterns of antidepressant medication use among pregnant women in a United States population. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(2):264-70.
64. Marasine NR, Sankhi S, Lamichhane R, Marasini NR, Dangi NB. Use of Antidepressants among Patients Diagnosed with Depression: A Scoping Review. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6699028.
65. Hemels ME, Koren G, Einarson TR. Increased use of antidepressants in Canada: 1981-2000. *Ann Pharmacother.* 2002;36(9):1375-9.
66. Mars B, Heron J, Kessler D, Davies NM, Martin RM, Thomas KH, et al. Influences on antidepressant prescribing trends in the UK: 1995-2011. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2017;52(2):193-200.
67. Toh S, Li Q, Cheetham TC, Cooper WO, Davis RL, Dublin S, et al. Prevalence and trends in the use of antipsychotic medications during pregnancy in the U.S., 2001-2007: a population-based study of 585,615 deliveries. *Arch Womens Ment Health.* 2013;16(2):149-57.
68. Park Y, Huybrechts KF, Cohen JM, Bateman BT, Desai RJ, Paterno E, et al. Antipsychotic Medication Use Among Publicly Insured Pregnant Women in the United States. *Psychiatr Serv.* 2017;68(11):1112-9.
69. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. *PLoS One.* 2012;7(3):e31660.
70. Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A, Moloney RM, Stafford RS. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(2):177-84.
71. Hefner G, Wolff J, Toto S, Reißner P, Klimke A. Off-label use of antidepressants, antipsychotics, and mood-stabilizers in psychiatry. *J Neural Transm (Vienna).* 2022;129(11):1353-65.
72. Bergemann N, Paulus WE. [Psychopharmacotherapy during pregnancy : Which antipsychotics, tranquilizers and hypnotics are suitable?]. *Nervenarzt.* 2016;87(9):943-54.
73. Jungbauer J, Kuhn J, Lenz A. [On prevalence of parenthood in schizophrenia patients]. *Gesundheitswesen.* 2011;73(5):286-9.

74. Osby U, Hammar N, Brandt L, Wicks S, Thinsz Z, Ekblom A, et al. Time trends in first admissions for schizophrenia and paranoid psychosis in Stockholm County, Sweden. *Schizophr Res.* 2001;47(2-3):247-54.
75. Munk-Jørgensen P, Mortensen PB. Is schizophrenia really on the decrease? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1993;242(4):244-7.
76. Shakeel N, Eberhard-Gran M, Sletner L, Slinning K, Martinsen EW, Holme I, et al. A prospective cohort study of depression in pregnancy, prevalence and risk factors in a multi-ethnic population. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:5.
77. Gavin AR, Melville JL, Rue T, Guo Y, Dina KT, Katon WJ. Racial differences in the prevalence of antenatal depression. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011;33(2):87-93.
78. Rommel A, Saß AC, Born S, Ellert U. [Health status of people with a migrant background and impact of socio-economic factors: First results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2015;58(6):543-52.
79. Fatusić Z, Kurjak A, Grgić G, Tulumović A. The influence of the war on perinatal and maternal mortality in Bosnia and Herzegovina. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;18(4):259-63.
80. Beutel ME, Jünger C, Klein EM, Wild P, Lackner KJ, Blettner M, et al. Depression, anxiety and suicidal ideation among 1(st) and 2(nd) generation migrants - results from the Gutenberg health study. *BMC Psychiatry.* 2016;16(1):288.
81. 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):765-75.
82. Gavin AR, Walton E, Chae DH, Alegria M, Jackson JS, Takeuchi D. The associations between socio-economic status and major depressive disorder among Blacks, Latinos, Asians and non-Hispanic Whites: findings from the Collaborative Psychiatric Epidemiology Studies. *Psychol Med.* 2010;40(1):51-61.
83. Stein A, Pearson RM, Goodman SH, Rapa E, Rahman A, McCallum M, et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet.* 2014;384(9956):1800-19.
84. Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. [Ecologic distribution of mental disorders in urban areas. Review of six decades of ecologic research in psychiatry]. *Psychiatr Prax.* 2000;27(5):214-20.
85. Goldberg EM, Morrison SL. SCHIZOPHRENIA AND SOCIAL CLASS. *Br J Psychiatry.* 1963;109:785-802.
86. Sariaslan A, Fazel S, D'Onofrio BM, Långström N, Larsson H, Bergen SE, et al. Schizophrenia and subsequent neighborhood deprivation: revisiting the social drift hypothesis using population, twin and molecular genetic data. *Transl Psychiatry.* 2016;6(5):e796.
87. Aasheim V, Waldenström U, Hjelmstedt A, Rasmussen S, Pettersson H, Schytt E. Associations between advanced maternal age and psychological distress in primiparous women, from early pregnancy to 18 months postpartum. *Bjog.* 2012;119(9):1108-16.
88. Muraca GM, Joseph KS. The association between maternal age and depression. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(9):803-10.
89. Cooper WO, Willy ME, Pont SJ, Ray WA. Increasing use of antidepressants in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):544.e1-5.
90. Statistisches Bundesamt. Europa in Zahlen. Das erste Kind kommt immer später, sinkende Geburtenziffern [Internet] 2022 [zitiert am 13.12.2022]. URL: <https://www.destatis.de/Europa/DE/Thema/Bevoelkerung-Arbeit-Soziales/Bevoelkerung/Alter-bei-Geburt.html>.

91. Hein A, Rauh C, Engel A, Häberle L, Dammer U, Voigt F, et al. Socioeconomic status and depression during and after pregnancy in the Franconian Maternal Health Evaluation Studies (FRAMES). *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(4):755-63.
92. Adewuya AO, Ola BA, Aloba OO, Dada AO, Fasoto OO. Prevalence and correlates of depression in late pregnancy among Nigerian women. *Depress Anxiety.* 2007;24(1):15-21.
93. Ohi K, Shimada T, Kuwata A, Kataoka Y, Okubo H, Kimura K, et al. Smoking Rates and Number of Cigarettes Smoked per Day in Schizophrenia: A Large Cohort Meta-Analysis in a Japanese Population. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019;22(1):19-27.
94. Zeiher J, Finger JD, Kuntz B, Hoebel J, Lampert T, Starker A. [Trends in smoking among adults in Germany : Evidence from seven population-based health surveys from 1991-2015]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2018;61(11):1365-76.
95. Schaap MM, Kunst AE, Leinsalu M, Regidor E, Ekholm O, Dzurova D, et al. Effect of nationwide tobacco control policies on smoking cessation in high and low educated groups in 18 European countries. *Tob Control.* 2008;17(4):248-55.
96. Brinker TJ, Buslaff F, Haney C, Gaim B, Haney AC, Schmidt SM, et al. [The global medical network Education Against Tobacco-voluntary tobacco prevention made in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2018;61(11):1453-61.
97. Stephan Ripke BMN. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature.* 2014;511(7510):421-7.
98. Kendler KS, Lönn SL, Sundquist J, Sundquist K. Smoking and schizophrenia in population cohorts of Swedish women and men: a prospective co-relative control study. *Am J Psychiatry.* 2015;172(11):1092-100.
99. Jahnel T, Ferguson SG, Shiffman S, Thrul J, Schüz B. Momentary smoking context as a mediator of the relationship between SES and smoking. *Addict Behav.* 2018;83:136-41.
100. Chang F, Fan X, Zhang Y, Tang B, Jia X. Prevalence of depressive symptoms and correlated factors among pregnant women during their second and third trimesters in northwest rural China: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):38.
101. Padhy SK, Sarkar S, Davuluri T, Patra BN. Urban living and psychosis--an overview. *Asian J Psychiatr.* 2014;12:17-22.
102. Shelton RC. The use of antidepressants in novel combination therapies. *J Clin Psychiatry.* 2003;64 Suppl 2:14-8.
103. Nemeroff CB. Use of atypical antipsychotics in refractory depression and anxiety. *J Clin Psychiatry.* 2005;66 Suppl 8:13-21.
104. Rogóż Z. Combined treatment with atypical antipsychotics and antidepressants in treatment-resistant depression: preclinical and clinical efficacy. *Pharmacol Rep.* 2013;65(6):1535-44.
105. Vythilingam M, Chen J, Bremner JD, Mazure CM, Maciejewski PK, Nelson JC. Psychotic depression and mortality. *Am J Psychiatry.* 2003;160(3):574-6.
106. Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, Tajika A, Watanabe N, Streiner D, et al. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;6(6):Cd001026.
107. Hanley GE, Mintzes B. Patterns of psychotropic medicine use in pregnancy in the United States from 2006 to 2011 among women with private insurance. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:242.
108. Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Is antidepressant-benzodiazepine combination therapy clinically more useful? A meta-analytic study. *J Affect Disord.* 2001;65(2):173-7.

109. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry*. 2002;51(2):183-8.
110. Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C, Bergeron R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry*. 2010;167(3):281-8.
111. Rocha FL, Fuzikawa C, Riera R, Hara C. Combination of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(2):278-81.
112. Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;106(5):323-30.
113. Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, Peacock WJ. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy. *Schizophr Bull*. 2002;28(1):75-84.
114. Schmidt-Kraepelin C, Feyerabend S, Engelke C, Riesbeck M, Meisenzahl-Lechner E, Verde PE, et al. Amisulpride and olanzapine combination treatment versus each monotherapy in acutely ill patients with schizophrenia in Germany (COMBINE): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(4):291-306.

8. Anhang

Erhebungsbogen Kind

ERHEBUNGSBOGEN
Geburtenregister an der Universitätskinderklinik Mainz
Leitung: PD Dr. A. Queißer-Luft



ZENTRUM KLINIK 01 02 03 NR. MEHRLING GEB.NR. JAHR 20

KIND

Geb.-Datum	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 2 0 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Region:	<input type="checkbox"/>
Geschlecht	<input type="radio"/> Männlich <input type="radio"/> Weiblich	<input type="radio"/> Nicht bekannt	
Geb.-Gewicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> g	Länge: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mm	Kopfumfang: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mm
Anzahl der Kinder	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> >3	<input type="radio"/> Monozygotisch <input type="radio"/> Dizygotisch	<input type="radio"/> Nicht bekannt
Apgar	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	ph:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Verlegung	Datum <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 2 0 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Morbidität (SCHL.D)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Todesdatum	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 2 0 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> Ante partum	
Todesursache (SCHL.D)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> Sub partu	
		<input type="radio"/> Erste 7 Lebenstage	
Geschwister verstorben	<input type="radio"/> 0-12 Monate <input type="radio"/> >12 Monate	<input type="radio"/> SID	
Geschwister mit angeborenen morph. Defekten	<input type="radio"/> Ja	Anzahl: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Geschwister mit gleicher Anomalie	Anzahl <input type="checkbox"/> (SCHL. G)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Geschwister mit anderer Anomalie	Anzahl <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Mutter	<input type="radio"/> gleiche Anomalie <input type="radio"/> andere (SCHL. G)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Vater	<input type="radio"/> gleiche Anomalie <input type="radio"/> andere	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

ANGEBORENE MORPHOLOGISCHE DEFEKTE (AMD) (SCHL. G)

1. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	7. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	13. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	8. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	14. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	9. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	15. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	10. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	16. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	11. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	17. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	12. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	18. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="radio"/> Keine		

Postnatale Chromosomenanalyse unauffällig pathologisch

SONOGRAPHIE	Normal	Pathologisch	Kontrollbedürftig
Niere rechts	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Niere links	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hüfte rechts	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hüfte links	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schädel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

D1151

Erhebungsbogen Schwangerschaft

ERHEBUNGSBOGEN
 Geburtenregister an der Universitätskinderklinik Mainz
 Leitung: PD Dr. A. Queißer-Luft



ZENTRUM KLINIK 01 02 03 NR. MEHRLING GEB.NR. JAHR |2|0|||

SCHWANGERSCHAFT

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein			
Präpartale Klinikaufenthalte	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein	Dauer (Tage)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Regelmäßige Ultraschalluntersuchungen	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein	Anzahl	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Sonographie intrauterin pathologisch	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein	SSW	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Sonographische Softmarker	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein	SSW	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Chorionzottenbiopsie	<input type="radio"/> Ja		Pathologisch	<input type="radio"/> Ja	
Amniozentese	<input type="radio"/> bis zur 22. SSW			<input type="radio"/> Nein	
	<input type="radio"/> nach der 22. SSW				
Gestationsalter	<input type="text"/>	<input type="text"/>	SSW		
Krankheiten und Risiken vor und während der Schwangerschaft (SCHL A UND B)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Medikamente in der Schwangerschaft (SCHL E)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dauer der Einnahme in Tagen	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Trimenon (Tr1=1,Tr2=2,Tr3=3,Tr1+2=4,Tr1+3=5,Tr2+3=6,Tr1-3=7)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tokolyse i.v.	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein	Dauer in Tagen	<input type="text"/>	Trimenon <input type="checkbox"/>
Oral	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein	Dauer in Tagen	<input type="text"/>	Trimenon <input type="checkbox"/>

ENTBINDUNG

Lage	<input type="radio"/> Regelrechte Schädellage	<input type="radio"/> Regelwidrige Schädellage	
	<input type="radio"/> Beckenendlage	<input type="radio"/> Querlage	
Entbindungsmodus	<input type="radio"/> Spontan	<input type="radio"/> Primäre Sectio	<input type="radio"/> Sekundäre Sectio
	<input type="radio"/> Forceps	<input type="radio"/> Vakuum	<input type="radio"/> sonstige
Geburtsrisiken (SCHL C)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

D 1151 B

Erhebungsbogen Mutter/Vater

ERHEBUNGSBOGEN
Geburtenregister an der Universitätskinderklinik Mainz
 Leitung: PD Dr. A. Queißer-Luft



ZENTRUM KLINIK 01 02 03 NR. MEHRLING GEB.NR. JAHR 20

Hausgeburt Pathologiebefund UNTERSUCHER: _____

MUTTER

Geburtsjahr	<input type="text"/> 11 <input type="text"/> 9 <input type="text"/> <input type="text"/>	Alter in Jahren	<input type="text"/> <input type="text"/>
Herkunftsland	<input type="radio"/> Deutschland	anderes (SCHL.G)	<input type="checkbox"/>
Alleinstehend	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein	
Ethnische Zugehörigkeit	<input type="radio"/> weiß	andere (SCHL.I)	<input type="checkbox"/>
Tätigkeit (SCHL.H)	<input type="checkbox"/>		
Berufsspezifische Risiken	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> nicht bekannt (SCHL.J) <input type="checkbox"/>
Anzahl vorrausgegangener Schwangerschaften	<input type="text"/> <input type="text"/>		
davon Lebendgeborene	<input type="text"/> <input type="text"/>	Totgeborene	<input type="text"/> <input type="text"/>
Aborte	<input type="text"/> <input type="text"/>	Abbrüche	<input type="text"/> <input type="text"/>
Schwangerschaftsrisiko	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein	
Dauermedikation	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
Rauchen	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> 1-5 <input type="radio"/> 6-10 <input type="radio"/> >10 Zigaretten / Tag
Alkohol	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> mens I-III <input type="radio"/> mens IV-X <input type="radio"/> nicht bekannt
Drogen	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> nicht bekannt
Konsanguinität	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein	(SCHL.F) <input type="checkbox"/> <input type="radio"/> nicht bekannt

VATER

Geburtsjahr	<input type="text"/> 11 <input type="text"/> 9 <input type="text"/> <input type="text"/>		
Herkunftsland	<input type="radio"/> Deutschland	anderes (SCHL.G)	<input type="checkbox"/>
Ethnische Zugehörigkeit	<input type="radio"/> weiß	andere (SCHL.I)	<input type="checkbox"/>
Tätigkeit (SCHL.H)	<input type="checkbox"/>		
Berufsspezifische Risiken	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> nicht bekannt (SCHL.J) <input type="checkbox"/>
Chronische Erkrankungen (SCHL.A)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
Dauermedikation	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
Rauchen	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> nicht bekannt
Alkohol	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> nicht bekannt
Drogen	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> nicht bekannt

D1151 A

9. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Frau PD Dr. med. Annette Queißer-Wahrendorf für die Überlassung des Themas und die stets aufmunternden Worte, sowie für die unermüdliche Unterstützung von Herr Dr. med. Awi Wiesel bedanken. Danke für die hervorragende Betreuung während meiner gesamten Promotion.

Darüber hinaus danke ich meinen Eltern und meinem Bruder, insbesondere meinem Ehemann und unserem kleinen Sohn, die mich stetig motiviert und mir die Zeit ermöglicht haben, um diese Promotionsarbeit abzuschließen.

10. Tabellarischer Lebenslauf

Name: Hanadi Mustafic, geb. Imamovic
Geboren am: 30.06.1989 in Sarajevo
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: Verheiratet, 1 Kind

Beruflicher Werdegang

03/2023 Klinikum Esslingen, Assistenzärztin in der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Onkologie/Hämatologie, Gastroenterologie und Infektiologie

Mai 2022 Drittes Staatsexamen

April 2019 Zweites Staatsexamen

10/2015 – 05/2022 Studium Humanmedizin
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

September 2015 Erstes Staatsexamen

04/2014 – 09/2015 Studium Humanmedizin Justus-Liebig-Universität Gießen

10/2013 – 03/2014 Beginn Studium Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

10/2012 – 09/2013 Studium Zahnmedizin Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt

10/2006 – 10/2009 Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin
Rems-Murr-Klinik, Waiblingen

Schule

11/2009 – 07/2012 Abitur (zweiter Bildungsweg), Kolping Bildungswerk, Stuttgart

1999-2006 Geschwister-Scholl Realschule, Winnenden

Sprachkenntnisse

Deutsch Muttersprache

Englisch Fließend in Wort und Schrift

Bosnisch Fließend in Wort und Schrift

Latein Latinum