

Untersuchung zum Schwangerschaftsausgang bei maternaler neuropsychiatrischer Erkrankung oder stoffgebundener Suchterkrankung

Pregnancy Outcomes in Maternal Neuropsychiatric Illness and Substance Abuse

Autoren

Severine Bartel¹, Serban Dan Costa², Siegfried Kropf³, Anke Redlich², Anke Rissmann¹

Institute

- 1 Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Magdeburg
- 2 Universitätsfrauenklinik Magdeburg, Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Magdeburg
- 3 Institut für Biometrie und Medizinische Informatik (IBMI), Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Magdeburg

Schlüsselwörter

Schwangerschaftsausgang, neuropsychiatrische Erkrankung, Abort, fetales Outcome, Schwangerschaft

Key words

pregnancy outcome, neuropsychiatric illness, abortion, fetal outcome, pregnancy

eingereicht 7.9.2017

revidiert 27.9.2017

akzeptiert 9.10.2017

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-120920>

Geburtsh Frauenheilk 2017; 77: 1189–1199 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Anke Rissmann

Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
anke.rissmann@med.ovgu.de

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung Unter Frauen im gebärfähigen Alter ist die Prävalenz neuropsychiatrischer Erkrankungen weltweit so hoch wie nie. Die Studie geht der Frage nach, welchen Einfluss die mütterliche Suchterkrankung oder neuropsychiatrische Erkran-

kung auf den Schwangerschaftsausgang und auf das neonatale Outcome hat.

Patienten und Methoden In einer monozentrischen, retrospektiven Studie konnten über einen Zeitraum von 3,25 Jahren 185 Schwangerschaften von Frauen mit neuropsychiatrischer Erkrankung oder Suchterkrankung identifiziert werden und 4907 Schwangerschaften von mental gesunden Frauen gegenübergestellt werden. Es wurden Unterschiede im prä-, peri- und postpartalen Schwangerschaftsverlauf untersucht.

Ergebnisse Die Anzahl an anamnestischen Aborten war in der Fallgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Vor allem Frauen mit Depression waren davon betroffen. Auch die Anzahl an Vorsorgeuntersuchungen während der Schwangerschaft war in der Fallgruppe vor allem durch Frauen mit Depression erhöht. Die Sectiorate der Fallgruppe war gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht. Die Kinder neuropsychiatrisch erkrankter Frauen sind früher zur Welt gekommen als Kinder der Kontrollmütter. Sie hatten jedoch im Vergleich von Fall- und Kontrollgruppe kein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht, keinen kleineren Kopfumfang oder schlechtere APGAR-Werte. Im Vergleich einzelner krankheitsspezifischer Untergruppen zur Kontrollgruppe lagen vereinzelt Unterschiede vor.

Fazit Es konnte ein Zusammenhang zwischen neuropsychiatrischer Erkrankung der Mutter und dem Schwangerschaftsausgang, unabhängig von der Medikation, nachgewiesen werden. Die Rate an Spontanaborten war höher. Die Kinder kamen früher zur Welt, jedoch war das Outcome der Kinder in Bezug auf Geburtsgewicht, Kopfumfang und APGAR-Werten nicht wesentlich schlechter als das von Kindern neuropsychiatrisch gesunder Frauen.

ABSTRACT

Introduction Worldwide the prevalence of neuropsychiatric illness among women of reproductive age is higher than ever before. This study investigates the influences of maternal substance abuse/dependence and neuropsychiatric illness on pregnancy and neonatal outcomes.

Patients and Methods Using a retrospective study design 185 pregnancies in women with neuropsychiatric illnesses or

substance abuse were identified at a single centre over a period of 3.25 years and compared to 4907 pregnancies in healthy women without mental illness. Differences in pre-, peri- and postnatal pregnancy parameters were studied.

Results Numbers of previous abortions on obstetric history were significantly higher in cases compared to controls, women with depression being especially affected. The number of antenatal visits was also higher among cases, especially in women with depression. The caesarean section rate was significantly higher in cases compared to controls. Children of women with neuropsychiatric illness were born at lower ges-

tational ages than those of healthy control mothers, however there were no significant differences between case and control groups for birth weight, head circumference or Apgar scores. Some isolated differences were found for disease-specific case subgroups compared to controls.

Conclusion The study shows a relationship between maternal neuropsychiatric illness and pregnancy outcomes independent of medication use. Rates of spontaneous abortion were higher. Children were born earlier, yet the neonatal outcomes birth weight, head circumference and Apgar score were not worse than children of mentally healthy women.

Einleitung

Im Mittelpunkt des klinischen Alltags eines Geburtshelfers steht die Betreuung von Frauen, die ein Kind erwarten. Das Hauptaugenmerk liegt hierbei auf der optimalen Betreuung der Schwangerschaft. Zur Gewährleistung dieser bedarf es jedoch nicht nur der Betrachtung der Schwangerschaft allein, sondern ebenfalls möglicher sowohl somatischer als auch psychischer Erkrankungen der Frau. Besonders neuropsychiatrische Erkrankungen nehmen unter Frauen im gebärfähigen Alter weltweit zu [1]. So wird die Prävalenz von Depression im Jahr 2013 unter deutschen Frauen im Alter von 18–29 Jahren mit 11,8%, im Alter von 30–39 Jahren mit 10,5% und im Alter von 40–49 Jahren mit 9,9% angegeben. Die Lebenszeitprävalenz deutscher Frauen für eine diagnostizierte Depression liegt sogar bei 15,4% [2]. Laut der „Global Burden of Disease“-Studie der WHO wird die unipolare Depression (nach der ischämischen Herzkrankheit) im Jahr 2020 die zweithäufigste Krankheitsursache für eine reduzierte Lebensqualität sein [3]. In einer Studie von 2014 konnte erfasst werden, dass 27,7% aller Deutschen innerhalb der letzten 12 Monate an mindestens einer psychischen Störung (Angststörungen, Depression, psychotische Störungen, Suchterkrankungen u. a.) litten, wobei vor allem junge Frauen betroffen waren [4].

Auch Suchterkrankungen zeigen einen wachsenden Anteil bei Frauen im gebärfähigen Alter [5]. Die Häufigkeit, mit der Mädchen und Frauen im Alter von 15 bis 44 Jahren in New Mexico illegale Drogen konsumierten, betrug im Jahr 2014 laut einer Studie von Gopman et al. 10,7% der nicht schwangeren Frauen und 5,9% der Schwangeren [6].

Die negative Auswirkung von Drogen-, Alkohol- und Nikotinkonsum während der Schwangerschaft auf das Ungeborene ist bereits durch Studien belegt [7].

Schwedische Studien zeigen, dass die Rate an Kaiserschnitten, Frühgeburten und niedrigen APGAR-Scores bei Frauen mit Depression und Antidepressiva-einnahme höher ist als die der schwedischen Gesamtbevölkerung [8, 9].

In einer Studie aus Kanada wurde ein erhöhtes Risiko für Kinder von an Schizophrenie erkrankten Frauen für Frühgeburt und retardiertes intrauterines Wachstum (Small for Gestational Age, SGA) festgestellt [10].

Bisher gibt es jedoch, abgesehen von einer Studie von Grunwald et al., keine validen Daten über den Schwangerschaftsausgang mental erkrankter Frauen in Deutschland [11]. Ziel dieser

Studie ist es, Unterschiede im Schwangerschaftsausgang bei von neuropsychiatrischer Erkrankung oder stoffgebundener Suchterkrankung betroffener Frauen (mit und ohne Medikation) im Vergleich zu psychisch gesunden Frauen in einer mitteldeutschen Kohorte aufzuzeigen und mögliche Konsequenzen für den klinischen Alltag darzulegen.

Patienten und Methoden

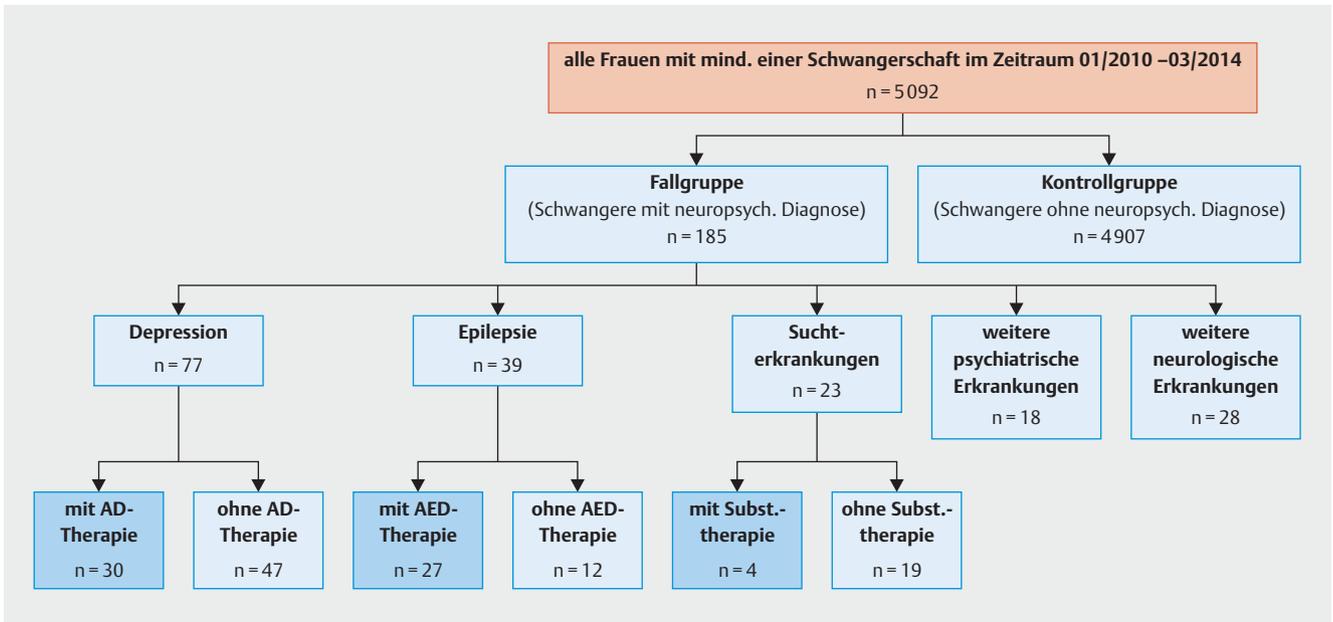
Patientenkollektiv, erhobene Parameter und Datenerfassung

In dieser Arbeit wurden Daten zu 5092 Schwangerschaften, die im Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 31.03.2014 in einer Universitätsfrauenklinik betreut wurden, retrospektiv ausgewertet. Die Studie erhielt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät (113/14).

Im Rahmen der monozentrischen, retrospektiven Studie wurden Daten analysiert, die im Rahmen jeder stattgehabten Geburt im Kreißaalprogramm (Nexus, PDM, Version 6.3.3.1) erfasst wurden und zusätzlich wurden Daten aus dem krankenhausinternen Informationssystem (Medico, Version 23.00, Cerner HS Deutschland) und der Krankenakte entnommen. Die Parameter wurden tabellarisch erfasst (Microsoft Excel 2010) und anonymisiert für die Auswertung zur Verfügung gestellt. Die Patientinnen wurden anhand der nach ICD 10 verschlüsselten neuropsychiatrischen Diagnosen, die fachärztlich gestellt wurden und von den Patientinnen bei Aufnahme in die Klinik angegeben wurden, in eine Fallgruppe (FG) und eine Kontrollgruppe (KG) eingeteilt. So konnten 185 Fallschwangerschaften, im Nachfolgenden Fälle genannt, identifiziert und 4907 Kontrollschwangerschaften, nachfolgend Kontrollen genannt, gegenübergestellt werden. In der Fallgruppe wurden zusätzlich zum Zweck der Informationsgewinnung Krankenblätter, Aufklärungsbögen, U1- und U2-Untersuchungsbefunde sowie Epikrisen herangezogen. Die Daten der Kinder wurden, wenn eine stationäre Betreuung erfolgte, um Daten des Perinatalzentrums Level 1 ergänzt. Innerhalb der Fallgruppe erfolgte für ausgesuchte Variablen eine spezifischere Aufteilung der Patientinnen in Untergruppen anhand ihrer neuropsychiatrischen Diagnose. Eine Übersicht über das betrachtete Patientengut bietet

► Abb. 1.

Mütterlicherseits wurden folgende Parameter betrachtet: Anzahl an anamnestischen Aborten, Alter während der aktuellen



► **Abb. 1** Flussdiagramm der Studienteilnehmerinnen und Verteilung in Untergruppen. AD = Antidepressiva, AED = Antiepileptika (engl.: Anti-epileptic Drug), Subst. = Substitution.

Schwangerschaft, Anzahl an Vorsorgeuntersuchungen während der aktuellen Schwangerschaft und Geburtsmodus.

In Bezug auf das Kind wurden folgende Parameter herangezogen: Abstand zum errechneten Geburtstermin, Geburtsgewicht, Geburtslänge, Kopfumfang und APGAR-Werte (nach 1, 5, 10 Minuten).

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistik-Software SAS, Version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Die Beschreibung der Stichprobe erfolgte mittels einfacher Auszählung von Ereignissen, Kreuztabellierung inklusive χ^2 -Test und Berechnung von Mittelwerten, Standardabweichungen sowie Median und Quartilen, dargestellt in Boxplots.

Die statistischen Vergleiche von mütterlichen und kindlichen Charakteristika erfolgten auf 3 Ebenen. Auf der obersten Ebene wird nur zwischen Fällen und Kontrollen unterschieden. Für die nächste Ebene wurden die Fälle in die Kategorien Depression, Epilepsie, Sucht, weitere psychiatrische Erkrankungen und weitere neurologische Erkrankungen unterteilt. Im Sinne einer konkreteren Interpretierbarkeit der Ergebnisse wurden in den Vergleichen dann aber die Patienten aus den beiden letzteren Gruppen aus der Analyse ausgeschlossen. Auf der 3. Ebene wurden diese 3 verbliebenen Subgruppen noch einmal danach unterteilt, ob sie erkrankungstypische Medikamente erhalten haben oder nicht.

Für die kindlichen Zielgrößen Geburtsgewicht, Geburtslänge, Kopfumfang und die 3 APGAR-Werte erfolgte der entsprechende Vergleich zwischen diesen Gruppen mittels Kovarianzanalysen (in SAS-Prozedur PROC GLM), die neben der jeweiligen Gruppeneinteilung noch das Geschlecht und eine Einteilung nach „Mehrling ja/nein“ als Faktoren enthielt und den „Abstand zum errechneten Geburtstermin“ als Kovariable. Auf der 2. und 3. oben beschriebenen

Ebene wurde dabei der Gruppenunterschied mittels Dunnett-Test zum Vergleich der verschiedenen Fall-Untergruppen zur Kontrollgruppe beurteilt. Analoge Vergleiche erfolgten für die Zielgröße „Abstand zum errechneten Geburtstermin“, nur dass hierbei dann der Abstand zum errechneten Geburtstermin nicht mehr als Kovariable auftrat.

Das mütterliche Alter wurde in einer Einwegvarianzanalyse mit den obigen Gruppeneinteilungen zwischen den Gruppen verglichen (PROC GLM). Die Anzahl an anamnestischen Aborten, die Anzahl an anamnestischen extrauterinen Schwangerschaften und die Anzahl an Vorsorgeuntersuchungen in der laufenden Schwangerschaft wurden mittels verallgemeinertem linearem Modell (PROC GLIMMIX) zwischen den Gruppen verglichen, wobei zusätzlich das Alter als Kovariable einging. Auch bei diesen Vergleichen wurden jeweils die Dunnett-Vergleiche der anderen Gruppen zur Kontrollgruppe betrachtet.

Alle Tests erfolgten mit exploratorischem Anspruch bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%. Eine Adjustierung für multiples Testen erfolgte, wie beschrieben, in den Gruppenvergleichen mit der Dunnett-Prozedur. Eine weitere Adjustierung für die Betrachtung der verschiedenen Zielgrößen oder der unterschiedlichen Gruppierungsebenen wurde nicht durchgeführt.

Ergebnisse

Mütterliches Kollektiv

Fallzahlen

Die Fallzahl betrug insgesamt 169 schwangere Frauen mit neuropsychiatrischer Diagnose und 185 Schwangerschaften mit 193 lebend geborenen Kindern, denen als Kontrollen 4907 Schwangerschaften mit 5102 lebend geborenen Kindern gegenübergestellt

► **Tab. 1** Häufigkeitsverteilungen der maternalen neuropsychiatrischen Diagnosen nach ICD 10 GM 2014 innerhalb der Fallgruppe.

maternale neuropsychiatrische Diagnosen nach ICD 10 (GM 2014)		absolute Häufigkeit (n = 185)	relative Häufigkeit (%)
Hauptgruppe	Untergruppe		
I Depressionen (F31–F33)	▪ bipolare Störung und Angststörungen (F40, 41, 43)	77	41,6
II Epilepsie (G40)		39	21,1
III Suchterkrankungen (F10, 11, 19)		23	12,4
IV Weitere psychiatrische Erkrankungen (F60, 99, 20, 79, 50)		18	9,7
davon:	▪ Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ (F60)	6	3,2
	▪ nicht klassifizierte psychische Störung (F99)	3	1,6
	▪ Schizophrenie (F20)	4	2,2
	▪ mentale Retardierung (F79)	3	1,6
	▪ Anorexie (F50)	2	1,1
V Weitere neurologische Erkrankungen (G35, 70, 50, 91, 81, 43, 25, 71, 25)		28	15,1
davon:	▪ multiple Sklerose (G35)	12	6,5
	▪ Myasthenia gravis (G70)	1	0,5
	▪ Trigeminusneuralgie (G50)	1	0,5
	▪ Hydrozephalus (G91)	3	1,6
	▪ Hemiparese (G81)	3	1,6
	▪ Migräne (G43)	4	2,2
	▪ Restless-Leg-Syndrom (G25)	2	1,1
	▪ myotone Dystrophie (G71)	1	0,5
	▪ Tremor (G25)	1	0,5

werden konnten. Es waren 3,6% der Schwangerschaften von einer Sucht- oder neuropsychiatrischen Erkrankung der Kindsmutter betroffen.

Neuropsychiatrische Erkrankung der Mutter

► **Tab. 1** zeigt die Häufigkeitsverteilungen der einzelnen neuropsychiatrischen Diagnosen innerhalb der Fallgruppe. Die Gruppen der Depression (inklusive bipolare Störung und Angststörungen), der Epilepsie, der Suchterkrankungen, der weiteren psychiatrischen Erkrankungen und der weiteren neurologischen Erkrankungen sind die 5 zahlenmäßig größten Gruppen. Die Gruppe der Depression ist mit einer absoluten Häufigkeit von 77 (41,6% der Fälle; 1,51% vom Gesamtkollektiv) die insgesamt größte Gruppe, gefolgt von der Gruppe der Epilepsie mit einer absoluten Häufigkeit von 39 (21,1% der Fälle; 0,77% vom Gesamtkollektiv) und der Gruppe der weiteren neurologischen Erkrankungen mit 28 (15,1% der Fälle; 0,55% vom Gesamtkollektiv). Des Weiteren entfallen 23 Fälle (12,4% der Fälle; 0,45% vom Gesamtkollektiv) auf die Gruppe der Schwangeren mit Suchterkrankungen und 18 Fälle (9,7% der Fälle; 0,35% vom Gesamtkollektiv) auf die Gruppe der weiteren psychiatrischen Erkrankungen.

Anzahl an anamnestischen Aborten

Schwangere der Fallgruppe hatten signifikant mehr Aborte in der Anamnese als Schwangere der Kontrollgruppe ($p = 0,015$).

Diese Signifikanz wird vor allem durch die Gruppe der Schwangeren mit Depression erreicht, die signifikant mehr Aborte hatten als Kontrollmütter ($p = 0,001$).

Bei noch spezifischerer Betrachtung konnte eine signifikant höhere Anzahl an Aborten in der Anamnese bei Frauen mit Depression ohne gleichzeitige Antidepressivaeinnahme als bei Kontrollmüttern ermittelt werden.

Anders ist es in der Gruppe der Frauen mit Depression und gleichzeitiger Antidepressivaeinnahme. Hier hatten die Frauen im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant mehr Aborte in der Anamnese.

Eine detaillierte Übersicht über Mittelwerte, Standardabweichungen und p-Werte gibt ► **Tab. 2**.

Alter während der aktuellen Schwangerschaft

► **Tab. 2:** Im Vergleich Fallgruppe gegen Kontrollgruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied im mittleren Alter der Frauen ($p = 0,543$).

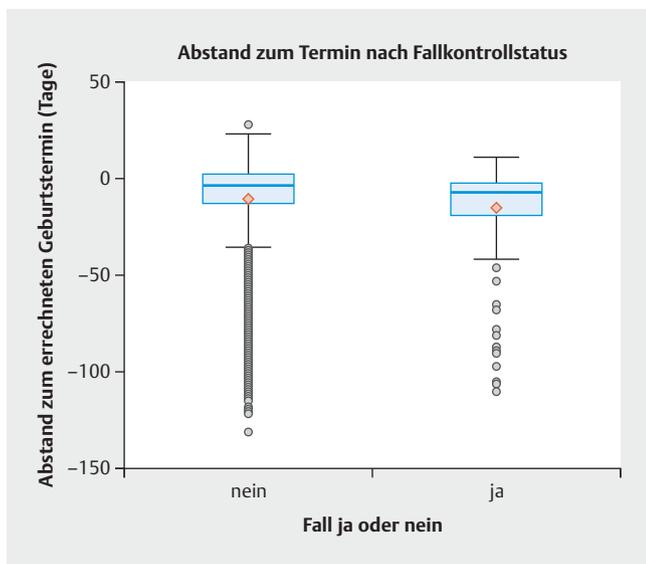
Die Schwangeren der Fallgruppe mit Depression waren signifikant älter als die Schwangeren der Kontrollgruppe ($p = 0,043$).

► **Tab. 2** Überblick über die mütterlichen Ergebnisse Teil 1.

		Fallgruppen		Kontrollgruppe		Signifikanz (p-Wert)*
		MW	SD	MW	SD	
Anzahl an anamnestischen Aborten	▪ Fallgruppe gesamt	0,33	0,69	0,24	0,60	0,015
	▪ Depression	0,47	0,75			0,001
	▪ Epilepsie	0,38	0,91			0,054
	▪ Suchterkrankungen	0	0			0,967
	▪ Depression ohne Antidepressivatherapie	0,51	0,83			0,002
	▪ Depression mit Antidepressivatherapie	0,40	0,62			0,139
	▪ Epilepsie ohne AED	0,33	0,49			0,313
	▪ Epilepsie mit AED	0,41	1,05			0,100
	▪ Suchterkrankungen ohne Substitution	0	0			0,971
	▪ Suchterkrankungen mit Substitution	0	0			0,986
Alter	▪ Fallgruppe gesamt	29,40	5,86	29,67	5,62	0,543
	▪ Depression	31,23	4,93			0,043
	▪ Epilepsie	28,87	6,29			0,765
	▪ Suchterkrankungen	24,83	5,89			<0,001
	▪ Depression ohne Antidepressivatherapie	31,34	5,29			0,222
	▪ Depression mit Antidepressivatherapie	31,07	4,38			0,675
	▪ Epilepsie ohne AED	27,25	6,12			0,589
	▪ Epilepsie mit AED	29,59	6,34			1,000
	▪ Suchterkrankungen ohne Substitution	24,11	5,88			<0,001
	▪ Suchterkrankungen mit Substitution	28,25	5,32			0,997
Anzahl an Vorsorgeuntersuchungen	▪ Fallgruppe gesamt	12,63	3,90	12,05	3,97	0,026
	▪ Depression	13,75	3,94			<0,001
	▪ Epilepsie	11,45	3,29			0,323
	▪ Suchterkrankungen	10,70	3,64			0,198
	▪ Depression ohne Antidepressivatherapie	14,06	3,57			<0,001
	▪ Depression mit Antidepressivatherapie	13,21	4,51			0,112
	▪ Epilepsie ohne AED	11,67	2,67			0,831
	▪ Epilepsie mit AED	11,35	3,59			0,294
	▪ Suchterkrankungen ohne Substitution	10,41	3,73			0,145
	▪ Suchterkrankungen mit Substitution	12,33	3,21			0,888

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, AED = Antiepileptikum (engl.:Antiepileptic Drug)

* Statistische Signifikanztestung mittels Einweg-Varianzanalyse für die Zielgröße Alter und verallgemeinerten linearen Modellen mit der zusätzlichen Kovariablen Alter bei den anderen Zielgrößen (Details siehe Abschnitt Statistische Auswertung). Bei den Mehrgruppen-Vergleichen stammen die p-Werte jeweils aus einem Dunnett-Vergleich der jeweiligen Untergruppe zur Kontrollgruppe.



► **Abb. 2** Boxplot über den Abstand zum errechneten Geburtstermin von Kindern der Fall- und Kontrollgruppe. Y-Achse: Abstand zum errechneten Geburtstermin in Tagen, 0 = errechneter Entbindungstermin (40/0 SSW).

In der Fallgruppe der Schwangeren mit Suchterkrankungen waren die Frauen im Mittel signifikant jünger als Frauen der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Vor allem die Frauen mit Suchterkrankungen ohne gleichzeitige Substitution waren signifikant jünger ($p < 0,001$).

Anzahl an Vorsorgeuntersuchungen während der aktuellen Schwangerschaft

► **Tab. 2:** Die Anzahl an Vorsorgeuntersuchungen während der aktuellen Schwangerschaft war in der Fallgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p = 0,026$). Diese Signifikanz wurde vor allem durch die Gruppe der Schwangeren mit Depression und die Gruppe der Frauen mit Antidepressivaeinnahme erreicht ($p < 0,001$).

Geburtsmodus

► **Tab. 3:** In der Gruppe der Fallmütter haben signifikant ($p = 0,015$) mehr Frauen eine primäre klassische Sectio caesarea (Sectio) bekommen (18,3%) als in der Kontrollgruppe (11,9%). Auch die sekundäre Sectio sowie andere Sectiones waren signifikant häufiger in der Fallgruppe (FG) als in der Kontrollgruppe (KG) vertreten (sekundäre Sectio: FG 14,7%; KG 12,6%; andere Sectiones: FG 11,0%, KG 7,9%). Die Gesamtsectionesrate lag somit in der Fallgruppe bei 44% und in der Kontrollgruppe bei 32,4%. Insgesamt war in beiden Gruppen der häufigste Entbindungsmodus der Spontanpartus mit dem häufigeren Vorkommen in der Kontrollgruppe (FG 53,4%; KG 64,8%).

Kindliches Kollektiv

Abstand zum errechneten Geburtstermin

► **Abb. 2:** Kinder der Mütter der Fallgruppe sind im Mittel signifikant früher zur Welt gekommen als die Kinder der Mütter der Kontrollgruppe ($p = 0,003$).

► **Tab. 4** gibt eine Übersicht über Mittelwerte, Standardabweichungen und p-Werte.

Geburtsgewicht in g, Geburtslänge in cm und Kopfumfang in cm

► **Tab. 4:** Die Kinder der Mütter der Fallgruppe waren im Mittel unter Berücksichtigung der Schwangerschaftswoche nicht signifikant leichter (SGA) oder schwerer (LGA) als die Kinder der Mütter der Kontrollgruppe und auch der Kopfumfang war nicht signifikant kleiner ($p = 0,378$, $p = 0,916$). Im Parameter Geburtslänge ergab sich, dass Kinder der Fallgruppe signifikanter kleiner waren als die Kontrollkinder ($p = 0,013$).

Bei Betrachtung der Untergruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe ergab sich jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen dem Gewicht, der Geburtslänge und dem Kopfumfang der Kinder von Kontrollmüttern und den Kindern von Frauen mit Suchterkrankungen. Insbesondere für die Kinder der Gruppe der Frauen mit Suchterkrankungen ohne Substitution ergaben sich signifikante Unterschiede.

Des Weiteren hatten Kinder von Frauen mit Depression und auch die Kinder der Frauen mit Antidepressivatherapie im Vergleich zu den Kontrollkindern signifikant größere Kopfumfänge ($p = 0,012$, $p < 0,001$).

► **Tab. 3** Überblick über die mütterlichen Ergebnisse Teil 2.

	Fallgruppe (%)	Kontrollgruppe (%)	Signifikanz (p-Wert)*
Geburtsmodus	▪ Spontanpartus	53,4	0,015
	▪ primäre klassische Sectio caesarea	18,3	
	▪ sekundäre klassische Sectio caesarea	14,7	
	▪ andere Sectiones (Misgav-Ladach-Sectio, Resectiones)	11,0	
	▪ operativ-vaginale Entbindungsmodi (Forceps, Vakuumextraktion)	2,6	

* Statistische Signifikanztestung mit χ^2 -Testung, Signifikanzniveau $p < 0,05$

► **Tab. 4** Übersicht über die Ergebnisse kindlicher Parameter.

		Fallgruppen		Kontrollgruppen		Signifikanz (p-Wert)*
		MW	SD	MW	SD	
Abstand zum errechneten Geburtstermin in Tagen	▪ Fallgruppe gesamt	- 14,84	22,55	- 10,43	21,65	0,003
	▪ Depression	- 12,51	20,27			0,739
	▪ Epilepsie	- 12,20	18,75			0,830
	▪ Suchterkrankungen	- 16,77	24,70			0,155
	▪ Depression ohne Antidepressivatherapie	- 13,84	19,78			0,971
	▪ Depression mit Antidepressivatherapie	- 10,30	21,22			0,996
	▪ Epilepsie ohne AED	- 11,00	12,56			1,000
	▪ Epilepsie mit AED	- 12,78	21,29			0,841
	▪ Suchterkrankungen ohne Substitution	- 17,61	27,06			0,293
	▪ Suchterkrankungen mit Substitution	- 13,00	9,90			0,998
Geburtsgewicht in g	▪ Fallgruppe gesamt	3013,77	768,37	3162,96	780,09	0,378
	▪ Depression	3120,75	680,52			0,993
	▪ Epilepsie	3106,50	719,56			0,987
	▪ Suchterkrankungen	2738,48	857,73			0,022
	▪ Depression ohne Antidepressivatherapie	3116,40	728,15			0,945
	▪ Depression mit Antidepressivatherapie	3128,00	604,67			0,977
	▪ Epilepsie ohne AED	2952,69	610,50			0,594
	▪ Epilepsie mit AED	3180,56	766,23			0,987
	▪ Suchterkrankungen ohne Substitution	2698,42	870,44			0,049
	▪ Suchterkrankungen mit Substitution	2928,75	889,22			0,984
Geburtslänge in cm	▪ Fallgruppe gesamt	49,26	4,58	50,85	2,95	0,013
	▪ Depression	49,93	3,71			0,997
	▪ Epilepsie	50,00	3,93			0,940
	▪ Suchterkrankungen	47,70	4,98			< 0,001
	▪ Depression ohne Antidepressivatherapie	50,06	3,87			0,950
	▪ Depression mit Antidepressivatherapie	49,71	3,45			0,635
	▪ Epilepsie ohne AED	50,25	2,56			0,997
	▪ Epilepsie mit AED	49,89	4,45			1,000
	▪ Suchterkrankungen ohne Substitution	47,42	5,25			< 0,001
	▪ Suchterkrankungen mit Substitution	49,00	3,65			0,979
Kopfumfang in cm	▪ Fallgruppe gesamt	33,75	5,54	34,40	1,74	0,916
	▪ Depression	34,53	7,71			0,012
	▪ Epilepsie	33,87	2,60			0,916
	▪ Suchterkrankungen	32,17	3,10			< 0,001
	▪ Depression ohne Antidepressivatherapie	33,64	2,62			0,962
	▪ Depression mit Antidepressivatherapie	36,05	12,24			< 0,001
	▪ Epilepsie ohne AED	34,00	1,45			0,995
	▪ Epilepsie mit AED	33,81	2,99			1,000
	▪ Suchterkrankungen ohne Substitution	31,97	3,32			< 0,001
	▪ Suchterkrankungen mit Substitution	33,13	1,75			0,975

Fortsetzung nächste Seite

► **Tab. 4** Übersicht über die Ergebnisse kindlicher Parameter. (Fortsetzung)

		Fallgruppen		Kontrollgruppen		Signifikanz (p-Wert)*
		MW	SD	MW	SD	
APGAR-Wert nach 1 min	▪ Fallgruppe gesamt	8,63	1,38	8,79	1,37	0,765
	▪ Depression	8,76	1,33			0,987
	▪ Epilepsie	8,30	1,77			0,076
	▪ Suchterkrankungen	8,70	1,11			0,996
	▪ Depression ohne Antidepressivatherapie	8,88	1,17			0,820
	▪ Depression mit Antidepressivatherapie	8,57	1,57			0,895
	▪ Epilepsie ohne AED	8,77	0,83			1,000
	▪ Epilepsie mit AED	8,07	2,06			0,035
	▪ Suchterkrankungen ohne Substitution	8,63	1,17			1,000
	▪ Suchterkrankungen mit Substitution	9,00	0,82			0,998
APGAR-Wert nach 5 min	▪ Fallgruppe gesamt	9,40	1,01	9,50	1,03	0,940
	▪ Depression	9,51	0,89			0,891
	▪ Epilepsie	9,25	1,24			0,386
	▪ Suchterkrankungen	9,30	1,02			0,974
	▪ Depression ohne Antidepressivatherapie	9,58	0,84			0,725
	▪ Depression mit Antidepressivatherapie	9,40	0,97			0,989
	▪ Epilepsie ohne AED	9,46	0,66			1,000
	▪ Epilepsie mit AED	9,15	1,43			0,413
	▪ Suchterkrankungen ohne Substitution	9,21	1,08			0,976
	▪ Suchterkrankungen mit Substitution	9,75	0,50			0,985
APGAR-Wert nach 10 min	▪ Fallgruppe gesamt	9,68	0,69	9,75	0,78	0,796
	▪ Depression	9,70	0,70			0,999
	▪ Epilepsie	9,70	0,65			0,999
	▪ Suchterkrankungen	9,61	0,84			0,996
	▪ Depression ohne Antidepressivatherapie	9,74	0,72			0,997
	▪ Depression mit Antidepressivatherapie	9,63	0,67			0,949
	▪ Epilepsie ohne AED	9,85	0,38			0,995
	▪ Epilepsie mit AED	9,63	0,74			0,997
	▪ Suchterkrankungen ohne Substitution	9,53	0,91			0,988
	▪ Suchterkrankungen mit Substitution	10,00	0,00			0,945

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, AED = Antiepileptikum (engl.:Antiepileptic Drug)

* Statistische Signifikanztestung mit multifaktorieller Kovarianzanalyse mit den zusätzlichen Faktoren Geschlecht und Mehrling (ja/nein) sowie dem Abstand zum errechneten Termin als Kovariable. Bei den Mehrgruppenvergleichen ist hier das Ergebnis für den Dunnett-Test im Vergleich der anderen Gruppen zur Kontrollgruppe angegeben. Signifikanzniveau $p < 0,05$.

APGAR-Werte

In den APGAR-Werten nach 1 Minute, nach 5 und nach 10 Minuten ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Kindern der Fall- und der Kontrollgruppe. Nur die Kinder von Frauen mit Epilepsie und Antiepileptikatherapie zeigten einen signifikant niedrigeren 1-min-APGAR-Wert ($p = 0,035$).

► **Tab. 4** gibt einen Überblick über die Charakteristika der Gruppe der Kinder aus der Fall- und Kontrollgruppe.

Diskussion

Die Prävalenz einer Major Depression betrug bei US-amerikanischen Schwangeren 12,4% [12]. Die Prävalenz einer allgemeinen depressiven Symptomatik liegt bei Schwangeren sogar bei bis zu 18,4% und in Kombination mit Angststörungen zwischen 4,4 und 39% [13]. In Industrieländern liegt die Rate für antepartale Depression bei 7–15% [14]. In dieser Studie ist die Prävalenz der Depression und Angststörungen mit 1,5% des Gesamtkollektivs im Vergleich zu den vorher Genannten somit relativ gering.

Die Prävalenz der Epilepsie liegt in diesem Kollektiv bei 0,8%, was sich mit einer deutschen Studie aus dem Jahr 2016 deckt

[11]. Auch in einer amerikanischen Studie liegt die Prävalenz in diesem Bereich. Sie betrug dort 0,3–0,5% [15].

Laut Daten des amerikanischen „National Survey on Drug Use and Health (NSDUH)“ von 2012 betrug die Prävalenz von US-amerikanischen Frauen, die während ihrer Schwangerschaft illegal Drogen konsumiert haben, 5,9% [6]. In mitteldeutschen Daten betrug die Prävalenz für Schwangere mit Suchterkrankungen nur 0,7% [11]. In der hier untersuchten Single-Centre-Kohorte liegt die Prävalenz von Suchterkrankungen bei vergleichbaren 0,5%. Diese Prävalenzunterschiede der amerikanischen und mitteldeutschen Daten lassen sich vermutlich durch die unterschiedlichen Populationen sowie die differente Schwangerschaftsvorsorge in den beiden Ländern, erklären.

Es gibt bisher nur begrenzte Daten über den Schwangerschaftsausgang und das neonatale Outcome der Kinder im Zusammenhang mit der psychischen Gesundheit der Mutter für Deutschland. In dieser Studie gelang es, 5092 Schwangerschaften differenziert nach Erkrankung und spezifischer Medikation daraufhin zu analysieren. Dabei entsprach die Parametererfassung dem Informationsfluss des klinischen Alltags, die Datenerhebung begann prospektiv bei Erstvorstellung in der Geburtsklinik und wurde unter der Geburt vervollständigt. Des Weiteren entstammen die Fälle und Kontrollen der gleichen Basispopulation (Mitteldeutschland) und repräsentieren eine homogene Kohorte.

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Anzahl an anamnestischen Aborten bei Frauen mit neuropsychiatrischer Erkrankung erhöht war. Besonders Frauen mit Depression waren hiervon betroffen. So konnte in einer Studie von 2015 ein Zusammenhang zwischen Frauen mit habituellen Aborten und erhöhter Prävalenz von Depression und hohem emotionalen Stresslevel aufgezeigt werden [16]. Außerdem konnte in einer weiteren Studie gezeigt werden, dass das Risiko eines Abortes (im Alter von 25–29 Jahren) von 8,9–9,3% bei Frauen ohne Abort in der Anamnese auf 11,8–12,4% bei einem vorausgegangen Abort und auf 17,7–22,7% bei 2 anamnestischen Aborten ansteigt und somit Frauen mit neuropsychiatrischer Erkrankung ebenfalls (aufgrund der höheren Anzahl an anamnestischen Aborten) in Zukunft ein erhöhtes Abortrisiko aufweisen [17].

Auffällig ist, dass in dieser Studie bei zusätzlicher Betrachtung der Medikation das Abortrisiko in der Gruppe der Frauen mit Depression ohne gleichzeitige Antidepressivatherapie signifikant erhöht ist. In der Gruppe der Frauen mit Depression und gleichzeitiger Antidepressivatherapie lag hingegen kein signifikant höheres Abortrisiko vor. Somit scheint das erhöhte Abortrisiko von Frauen mit Depression nicht primär als toxischer Effekt der Medikation verursacht zu sein, sondern vielmehr das Merkmal „Depression“ erscheint als Risikofaktor für erneute Aborte. Dies konnte auch in Bezug auf eine Duloxetineinnahme (SSRI = Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) während der Schwangerschaft aufgezeigt werden. Hier beschreiben die Autoren, dass das Risiko eines fatalen Schwangerschaftsausgangs (Spontanabort, Frühgeburt) unter Duloxetineinnahme nicht erhöht war [18]. Auch Studien, die den Gebrauch von SSRIs (Fluvoxamin, Paroxetin, Sertraline, Escitalopram) in der Schwangerschaft untersuchten, konnten kein erhöhtes Spontanabortrisiko feststellen [19, 20].

Kontrovers dazu konnte 2014 ein bis zu 3-fach erhöhtes relatives Risiko für Spontanaborte bei Gebrauch von Duloxetin während der Schwangerschaft aufgezeigt werden [21].

Die Datenanalyse in dieser Arbeit bestätigt den Fokus auf die Depression als Risikofaktor. Als möglicher Kofaktor ist zu berücksichtigen, dass die Frauen der Gruppe mit Depression signifikant älter waren als die Frauen der Kontrollgruppe. In einer Studie konnte bereits beschrieben werden, dass das Risiko für einen Spontanabort von 8,7% im Alter von 22 Jahren auf 84,1% im Alter von 48 Jahren ansteigt [17, 22, 23].

Des Weiteren zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass die Spontangeburt sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe der häufigste Entbindungsmodus war, jedoch haben in der Fallgruppe etwa 10% weniger Frauen spontan entbunden als in der Kontrollgruppe (FG = 53,4%; KG = 64,8%). Der Anteil an Sectiones insgesamt betrug in der Fallgruppe 44% und in der Kontrollgruppe nur 32,4%, d. h. der Anteil an Sectiones bei Schwangeren der Fallgruppe war etwa 10% höher als in der Kontrollgruppe. In der Literatur konnte bereits ein erhöhter Anteil an Sectiones bei Frauen mit bipolarer Störung von 23,5% gegenüber 16,8% bei Frauen ohne bipolare Störung festgestellt werden [24, 25, 26]. Interessant ist auch, dass in der Fallgruppe mehr primäre, geplante Sectiones (18,3%) als sekundäre Sectiones (14,7%) durchgeführt wurden, was auch auf die vorbestehende mütterliche Erkrankung zurückführbar sein könnte. In der Kontrollgruppe verhielt es sich umgekehrt (primäre Sectio = 11,9%, sekundäre Sectio = 12,6%), da hier der Entschluss zur Sectio erst bei bereits begonnener Geburt aufgrund von nicht vorhersehbaren (anders als bei der primären Sectio), oftmals fetalen Geburtskomplikationen gefasst wurde. Der Rest entfällt auf die vaginal operativen Entbindungsmodi (Forceps, Vakuumextraktion).

Die Datenanalyse der vorliegenden Studie ergab außerdem einen signifikanten Unterschied im Abstand der Kinder von Fall- und Kontrollmüttern zum errechneten Geburtstermin. So kamen Kinder von Frauen mit neuropsychiatrischer Erkrankung im Mittel 14,84 Tage vor dem Entbindungstermin zur Welt, während Kinder der Kontrollmütter nur 10,43 Tage vorher geboren wurden. In einer Metaanalyse von 2013 konnte ebenfalls ein Zusammenhang von Frauen mit medikamentös behandelter Depression und Geburt vor dem errechneten Entbindungstermin dargestellt werden [27].

Beiden Gruppen der vorliegenden Fallkontrollstudie gemeinsam ist, dass die Geburten zwar früher stattfanden, jedoch nicht den Bereich der Frühgeburtlichkeit erreichten ($\geq 37/0$ Schwangerschaftswoche). Anders ist es laut einer Studie von 2014, in der gezeigt werden konnte, dass für Kinder schizophrener Frauen ein erhöhtes Risiko der Frühgeburt besteht. Auch in Studien über Frühgeburtlichkeit bei Frauen mit posttraumatischer Belastungsstörung, Angststörungen, Depressionen oder Heroinkonsum konnte ein erhöhtes Risiko festgestellt werden [10, 28, 29].

Eine mögliche Ursache dafür, dass die Kinder dieser Datenanalyse im Mittel nicht im Bereich der Frühgeburtlichkeit lagen, ist, dass unter den Fallmüttern mehr Frauen ohne medikamentöse Therapie sind als mit Medikation. Zahlreiche Studien deuten aber darauf hin, dass u. a. Antidepressiva zu einer Frühgeburt führen können und mit steigender Schwere der Depression das Risiko für eine Frühgeburt ansteigt [30, 31]. Da in dieser Fallgruppe der

größere Anteil der Frauen keine Antidepressiva einnahm, kann vermutet werden, dass es sich um leichtere Depressionen handelte und somit auch das Risiko für eine Frühgeburtlichkeit geringer war.

Anders als der Geburtszeitpunkt unterschieden sich die Geburtsgewichte und Kopfumfänge unter Berücksichtigung der Schwangerschaftswoche der Frauen der Kontroll- und der Fallgruppe im Mittel nicht signifikant. Auch im Vergleich der APGAR-Werte nach 1, 5 und 10 Minuten ergab sich im Vergleich von Fall- und Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied. Zwar sind die Kinder von Fallmüttern durchschnittlich 82,2 g leichter als die Kontrollkinder, was einen Trend angibt, jedoch ist dieser eher auf die kürzere Schwangerschaft und nicht auf die spezifische Erkrankung der Mutter zurückzuführen.

Lediglich die Kinder der Frauen mit Suchterkrankungen, insbesondere ohne Substitutionstherapie, haben ein signifikant geringeres Geburtsgewicht, eine kürzere Geburtslänge und kleinere Kopfumfänge, was sich bereits in anderen Studien gezeigt hat [32, 33].

Anders stellt es sich in der Metaanalyse von Ross et al. dar. Dort sind die Kinder von an Depression erkrankten Müttern signifikant leichter und haben niedrigere APGAR-Scores als Kinder von Müttern ohne medikamentös therapierte neuropsychiatrische Erkrankung [27]. Auch in anderen Studien zeigte sich, dass Neugeborene von Frauen mit neuropsychiatrischer Erkrankung ein erhöhtes Risiko für ein niedrigeres Geburtsgewicht haben [11, 34]. Dieser Unterschied kann ebenfalls auf den größeren Anteil an Frauen der Kontrollgruppe ohne Medikation als mit Medikation in dieser Studie zurückzuführen sein, da laut bekannter Studiendaten vor allem neuropsychiatrische Medikamente ein niedrigeres Geburtsgewicht im Vergleich zur Kontrollgruppe bewirken können [35, 36].

Bereits in großen Metaanalysen für maternale Epilepsie, Depression und Angststörungen konnte die Grunderkrankung unabhängig von der spezifischen Medikation als Risikofaktor für Aborte, Frühgeburtlichkeit und intrauterine Wachstumsretardierung identifiziert werden [37–39]. Dabei wird aber der Einfluss von Kofaktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum und illegaler Drogenkonsum in der Literatur kontrovers diskutiert [40, 41].

Die Daten der Studie wurden von Fachpersonal aus einer Einrichtung kontinuierlich über 3,25 Jahre erhoben, unabhängig von Fall- oder Kontrollgruppenzuordnung. Trotzdem ist bei kritischer Betrachtung ein „Erinnerungsfehler“ bei den Müttern mit anamnestischer Sucht- oder neuropsychiatrischer Erkrankung möglich. Um den „Fehler“ zu minimieren, gingen in die Erhebung mütterlicher als auch kindlicher Zustandsparameter sowohl die Dokumentation der Ärzte und Schwestern der postnatalen Betreuung als auch der Ärzte und Hebammen der pränatalen Vorstellung ein. Bezüglich des Parameters „Geburtsmodus“ konnte keine Zuteilung der Untergruppe „sonstige Sectiones“ zu den Untergruppen „primäre klassische Sectio caesarea“ und „sekundäre klassische Sectio caesarea“ erfolgen. Eventuell hätte diese Zuordnung andere, für die Praxis relevante, signifikante Ergebnisse erbracht. Es mussten Datensätze bei Unvollständigkeit oder Unplausibilität von der Datenanalyse ausgeschlossen werden.

Fazit für die Praxis

Diese Studie gibt Hinweise darauf, dass Frauen mit neuropsychiatrischer Erkrankung ein erhöhtes Abortrisiko haben.

Die Daten deuten weiterhin darauf hin, dass Antidepressiva allein nicht für die Erhöhung des Abortrisikos verantwortlich sind.

Die Rate an Sectiones ist um 10% bei Sucht- und neuropsychiatrischer Erkrankung der Schwangeren erhöht.

Kinder von Müttern mit neuropsychiatrischen Erkrankungen kommen früher zur Welt. Diese Neugeborenen haben jedoch kein schlechteres perinatales Outcome: Der Geburtszeitpunkt liegt im Bereich eines reif geborenen Kindes und auch Parameter wie Geburtsgewicht, Kopfumfang und APGAR-Werte sind vergleichbar mit den Parametern von Neugeborenen von psychisch gesunden Frauen.

Die Arbeit unterstreicht den Einfluss der neuropsychiatrischen Gesundheit der Frau auf das Outcome der Schwangerschaft. Es unterstreicht den Bedarf einer spezialisierten antepartalen Betreuung der betroffenen Frauen.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Ruscio AM, Hallion LS, Lim CCW et al. Cross-sectional comparison of the epidemiology of DSM-5 generalized anxiety disorder across the globe. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 465–475
- [2] Busch MA, Maske UE, Ryl L et al. Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2013; 56: 733–739
- [3] Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020. *Global Burden of Disease Study. Lancet* 1997; 349: 1498–1504
- [4] Jacobi F, Hofler M, Siegert J et al. Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). *Int J Methods Psychiatr Res* 2014; 23: 304–319
- [5] Hand DJ, Short VL, Abatamarco DJ. Treatments for opioid use disorder among pregnant and reproductive-aged women. *Fertil Steril* 2017; 108: 222–227
- [6] Gopman S. Prenatal and postpartum care of women with substance use disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014; 41: 213–228
- [7] Keegan J, Parva M, Finnegan M et al. Addiction in pregnancy. *J Addict Dis* 2010; 29: 175–191
- [8] Reis M, Kallen B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med* 2010; 40: 1723–1733
- [9] Lennestål R, Kallen B. Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 607–613
- [10] Vigod SN, Kurdyak PA, Dennis CL et al. Maternal and newborn outcomes among women with schizophrenia: a retrospective population-based cohort study. *BJOG* 2014; 121: 566–574

- [11] Grunwald L, Jorch G, Kropf S et al. Die Bedeutung neurologischer, psychiatrischer und Suchterkrankungen für den Schwangerschaftsausgang: Fall-Kontroll-Studie der Geburtsjahrgänge 2010–2012. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 2016; 220: 116–123
- [12] Le Strat Y, Dubertret C, Le Foll B. Prevalence and correlates of major depressive episode in pregnant and postpartum women in the United States. *J Affect Disord* 2011; 135: 128–138
- [13] Ulrich F, Petermann F. Consequences and possible predictors of health-damaging behaviors and mental health problems in pregnancy – a review. *Geburtsh Frauenheilk* 2016; 76: 1136–1156
- [14] Gelaye B, Rondon MB, Araya R et al. Epidemiology of maternal depression, risk factors, and child outcomes in low-income and middle-income countries. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 973–982
- [15] Harden CL, Hopp J, Ting TY et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73: 126–132
- [16] Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM et al. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2015; 30: 777–782
- [17] Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708–1712
- [18] Hoog SL, Cheng Y, Elpers J et al. Duloxetine and pregnancy outcomes: safety surveillance findings. *Int J Med Sci* 2013; 10: 413–419
- [19] Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998; 279: 609–610
- [20] Bellantuono C, Orsolini L, Bozzi F. La sicurezza dell'escitalopram in gravidanza e nell'allattamento. *Riv Psichiatr* 2013; 48: 407–414
- [21] Andrade C. The safety of duloxetine during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: e1423–e1427
- [22] Zhang D, Shi W, Li C et al. Risk factors for recurrent ectopic pregnancy: a case-control study. *BJOG* 2016; 123 (Suppl. 3): 82–89
- [23] Muller V, Makhmalieva M, Kogan I et al. Ectopic pregnancy following in vitro fertilization: meta-analysis and single-center experience during 6 years. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32 (Suppl. 2): 69–74
- [24] Spain J, Rheinboldt M. MDCT of pelvic inflammatory disease: a review of the pathophysiology, gamut of imaging findings, and treatment. *Emerg Radiol* 2017; 24: 87–93
- [25] Reddy UM, Davis JM, Ren Z et al. Opioid use in pregnancy, neonatal abstinence syndrome, and childhood outcomes: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, American College of Obstetricians and Gynecologists, American Academy of Pediatrics, Society for Maternal-Fetal Medicine, Centers for Disease Control and Prevention, and the March of Dimes Foundation. *Obstet Gynecol* 2017; 130: 10–28
- [26] Rusner M, Berg M, Begley C. Bipolar disorder in pregnancy and childbirth: a systematic review of outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16: 331
- [27] Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L et al. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 436–443
- [28] Hoirisch-Clapauch S, Brenner B, Nardi AE. Adverse obstetric and neonatal outcomes in women with mental disorders. *Thromb Res* 2015; 135: 60–63
- [29] Bennett AD. Perinatal substance abuse and the drug-exposed neonate. *Adv Nurse Pract* 1999; 7: 32–36; quiz 37–38
- [30] Li D, Liu L, Odouli R. Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2009; 24: 146–153
- [31] Field T. Prenatal depression effects on early development: a review. *Infant Behav Dev* 2011; 34: 1–14
- [32] Chiriboga CA. Fetal alcohol and drug effects. *Neurologist* 2003; 9: 267–279
- [33] Covington CY, Nordstrom-Klee B, Ager J et al. Birth to age 7 growth of children prenatally exposed to drugs: a prospective cohort study. *Neurotoxicol Teratol* 2002; 24: 489–496
- [34] Pinto TM, Caldas F, Nogueira-Silva C et al. Maternal depression and anxiety and fetal-neonatal growth. *J Pediatr (Rio J)* 2017; 93: 452–459
- [35] Sutter-Dallay AL, Bales M, Pambrun E et al. Impact of prenatal exposure to psychotropic drugs on neonatal outcome in infants of mothers with serious psychiatric illnesses. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 967–973
- [36] Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M et al. Prenatal depression restricts fetal growth. *Early Hum Dev* 2009; 85: 65–70
- [37] Viale L, Allotey J, Cheong-See F et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; 386: 1845–1852
- [38] Hollins K. Consequences of antenatal mental health problems for child health and development. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 568–572
- [39] Addis A, Moretti ME, Ahmed Syed F et al. Fetal effects of cocaine: an updated meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2001; 15: 341–369
- [40] van Tong T, Farr SL, Bombard J et al. Smoking before and during pregnancy among women reporting depression or anxiety. *Obstet Gynecol* 2016; 128: 562–570
- [41] Cantarutti A, Merlino L, Monzani E et al. Is the risk of preterm birth and low birth weight affected by the use of antidepressant agents during pregnancy? A population-based investigation. *PLoS One* 2016; 11: e0168115