



Children of Mothers with Epilepsy Exposed to Antiepileptic Drugs During Pregnancy. Long-term Neurocognitive and Behavioral Functioning from a Family Perspective
Y. Huber-Mollema

Kinderen van moeders met epilepsie die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan anti-epileptica

Lange termijn neurocognitief en gedragsfunctioneren vanuit een gezinsperspectief

Vrouwen met epilepsie moeten vaak hun medicijnen (anti-epileptica) blijven gebruiken, ook tijdens de zwangerschap. Hoewel de meeste kinderen gezond geboren worden, weten we dat het gebruik van deze middelen een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen bij het kind kan geven. In de afgelopen twee decennia is ook meer aandacht gekomen voor de mogelijke lange-termijn effecten van prenatale blootstelling aan anti-epileptica. Daarbij is ook aandacht voor alle aspecten van ontwikkeling van het kind nodig, en de rol van omgevingsfactoren na de geboorte, waaronder gezinsfactoren. Om vrouwen met epilepsie en hun behandelend neurologen te helpen een weloverwogen keuze te maken voor medicijngebruik tijdens de zwangerschap is echter nog meer informatie nodig, met name over de nieuwere anti-epileptica.

Het doel van dit proefschrift was om meer kennis te krijgen over de lange-termijn effecten, van prenatale blootstelling aan vier veelgebruikte anti-epileptica in monotherapie (valproaat, carbamazepine, lamotrigine of levetiracetam), op de neurocognitieve (intellectuele vaardigheden) en gedragsontwikkeling van schoolgaande kinderen. Daarvoor hebben we een neuropsychologisch onderzoek bij kinderen op zes of zevenjarige leeftijd opgezet. De kinder- (neuro) psychologen en orthopedagogen die het onderzoek uitvoerden *wisten niet* welk type anti-epilepticum tijdens de zwangerschap was gebruikt (*Hoofdstuk 1*). De aard en ernst van neurocognitieve en gedragsproblemen werden vergeleken met het type en de dosis van het anti-epilepticum dat de moeders tijdens de zwangerschap hadden gebruikt (*Hoofdstuk 3, 4 en 5*). De rol van verschillende gezinsfactoren in families met een moeder met epilepsie, een chronische conditie, is ook onderzocht (*Hoofdstuk 2 en 6*), inclusief een beschrijving van het welbevinden van moeders met epilepsie (*Hoofdstuk 7*).

Neurocognitief functioneren van kinderen prenataal blootgesteld aan anti-epileptica

In *Hoofdstuk 3* hebben we het neurocognitief functioneren van kinderen die prenataal zijn blootgesteld aan anti-epileptica onderzocht ($N = 161$). We hebben gekeken naar intelligentieniveau (WISC-III-NL) en verschillende domeinen van neurocognitie (aandacht en executieve functies, taal, geheugen, motoriek, visueel ruimtelijk inzicht en sociale cognitie; NEPSY-II-NL). Er werden over het

algemeen weinig problemen gevonden met neurocognitief functioneren. De meeste kinderen hadden een gemiddelde intelligentie. Wanneer we een vergelijking maakten tussen de vier anti-epileptica en controleerden voor belangrijke confounders (bijv. IQ moeder), vonden we dat kinderen die prenataal blootgesteld zijn geweest aan valproaat (n=22) de meeste neurocognitieve problemen hadden. Vergeleken met kinderen die prenataal blootgesteld zijn geweest aan carbamazepine (n=32), lamotrigine (n=82) of levetiracetam (n=25), presteerden valproaat blootgestelde kinderen significant lager op alle domeinen, met name op het gebied van taal (9-13 punten lager op verbaal IQ).

Kinderen blootgesteld aan valproaat lieten een bepaald neurocognitief profiel zien. Ze hadden meer problemen met verbaal functioneren (algemene kennis, abstract redeneren en begrip van sociale regels en concepten). Ze waren minder goed in staat om gesproken taal te begrijpen, waren langzamer in het verkrijgen van semantische toegang tot woorden en maakten meer fouten in de productie van woorden. Deze kinderen hadden minder vaardigheid om woorden te genereren en hadden een kleinere woordenschat. Daarnaast waren inhibitie vaardigheden en motorische vasthoudendheid, indicatoren voor schoolrijpheid, minder goed ontwikkeld. Valproaat blootgestelde kinderen hadden meer moeite met vinger- en handbewegingen en papier en potlood taken, wat kan wijzen op een achterstand in de fijne motoriek. Ze hadden ook moeite met het onderdeel Geheugen voor Gezichten, waarvan bekend is dat dit samenhangt met sociale perceptie problemen. Op taken van sociale cognitie hadden valproaat blootgestelde kinderen meer moeite met het herkennen en vergelijken van emoties en presteerden ze significant lager op *theory of mind* taken in vergelijking met andere blootgestelde kinderen. Onze bevindingen komen overeen met eerdere observationele studies, die ook een verband vonden met prenatale blootstelling aan valproaat en lange termijn problemen met taal, aandacht en geheugen. Voor de kinderen blootgesteld aan valproaat was een relatie met dosis (hogere dosis meer problemen) niet significant. Dit kan komen door de kleine steekproef of door de relatief lagere dosis valproaat die de vrouwen tijdens de zwangerschap hadden gebruikt.

De kinderen blootgesteld aan carbamazepine, lamotrigine of levetiracetam, verschilden onderling nauwelijks van elkaar wat betreft de neurocognitieve ontwikkeling en hadden weinig problemen in dit domein.

Gedrag van kinderen van moeders met epilepsie prenataal blootgesteld aan anti-epileptica

In *Hoofdstuk 4* hebben we het gedrag van kinderen van moeders met epilepsie onderzocht ($N = 181$). Moeders en vaders hebben gedragsvragenlijsten ingevuld over gedragsproblemen bij het kind, zoals angst, depressie, aandacht, opstandig of agressief gedrag. We vonden, tegen verwachting in, dat alle vier de groepen kinderen die prenataal blootgesteld waren aan anti-epileptica, een hoog percentage kinderen met gedragsproblemen binnen het klinische gebied lieten zien volgens hun ouders. Op de totale probleemschaal van de child behavior checklist (CBCL) rapporteerden ouders bij 32% van de valproaat blootgestelde kinderen ($n=26$), 14% van carbamazepine blootgestelde kinderen ($n=37$), 16% van lamotrigine blootgestelde kinderen ($n = 88$) en 14% van de levetiracetam blootgestelde kinderen ($n=30$) gedragsproblemen. De valproaat blootgestelde kinderen hadden het hoogste risico op probleemgedrag, maar ook de ouders van de andere kinderen blootgesteld aan de overige drie anti-epileptica rapporteerden dus eveneens gedragsproblemen binnen het klinische gebied. We vonden geen significante relatie tussen dosis anti-epilepticum en gedragsuitkomsten van het kind.

Ouders rapporteerden zowel internaliserend (angstig, depressief, somatische klachten) als externaliserend (opstandig en agressief) probleemgedrag bij hun kinderen. Op basis van de sociaal emotionele vragenlijst (SEV) werd gevonden dat ouders van lamotrigine blootgestelde kinderen vaak oppositioneel opstandig gedrag binnen het klinische gebied rapporteerden (ODD). Vergeleken met de Nederlandse normen rapporteerden ouders van valproaat, lamotrigine en levetiracetam blootgestelde kinderen significant vaker symptomen van gedragsproblemen (Conduct Disorder). Autistisch gedrag werd vaker gerapporteerd door ouders van aan valproaat en lamotrigine blootgestelde kinderen. Kinderen blootgesteld aan carbamazepine hadden geen significant hoger percentage gedragsproblemen op de sociaal emotionele vragenlijst volgens hun ouders. Er werden geen verschillen gevonden in proporties van ouderrapportage van ADHD en angstig gedrag.

Op basis van analyses met *unadjusted means* werden echter geen significante verschillen gevonden op gedrag tussen de vier anti-epileptica blootgestelde groepen. Na controle voor potentiële confounders (inclusief gedragsproblemen moeder) vonden we dat valproaat blootgestelde kinderen significant meer sociale problemen vertoonden vergeleken met kinderen blootgesteld aan lamotrigine en levetiracetam en significant meer aandachtsproblemen hadden dan levetiracetam blootgestelde kinderen. Er werden geen significante verschillen gevonden op de andere (sub)schalen van de CBCL en SEV. Een directe vergelijking tussen lamotrigine en levetiracetam blootgestelde kinderen liet

weinig verschillen zien. Lamotrigine blootgestelde kinderen bleken alleen significant meer aandachtsproblemen te hebben, en hadden minder angst. Vergeleken met Nederlandse normen hadden zowel lamotrigine als levetiracetam blootgestelde kinderen gemiddelde scores op aandacht en angstproblemen.

Eerdere studies rapporteerden ook significant meer gedragsproblemen bij kinderen van moeders met epilepsie die prenataal waren blootgesteld aan anti-epileptica, in vergelijking met niet-blootgestelde kinderen en kinderen zonder moeder met epilepsie. Andere studies vonden alleen gedragsproblemen bij kinderen blootgesteld aan valproaat. De weinige studies die zijn gedaan, verschillen qua methodologie en leeftijd van de kinderen en hebben verschillende gedragsvragenlijsten gebruikt, wat de verschillen in resultaten mogelijk kan verklaren.

Wij gebruikten ouderrapportage, dit weerspiegelt duidelijk het gedrag van het kind dat ouders thuis ervaren. Ouderrapportage is echter subjectief en komt niet direct overeen met een diagnose van een professional. Ouders weten ook welk anti-epilepticum tijdens de zwangerschap werd gebruikt – en kunnen mogelijk vanwege de prenatale blootstelling aan anti-epileptica meer zorgen hebben over hun kind. Los van deze beperkingen laten de resultaten zien dat deze ouders wel bezorgd lijken te zijn over de gedragsontwikkeling van hun kinderen. Het is daarom belangrijk om aandacht te besteden aan deze gerapporteerde gedragsproblemen en ook rekening te houden met de bijdrage van andere factoren, zoals de impact van maternale epilepsie op de ontwikkeling van kinderen, aangezien meerdere risicofactoren, waaronder teratogene effecten van prenatale blootstelling aan anti-epileptica, als ook gezinsfactoren, kunnen bijdragen aan gedragsproblemen bij kinderen.

Autisme kenmerken bij kinderen van moeders met epilepsie

In *hoofdstuk 5* hebben we specifiek gekeken naar autisme kenmerken bij kinderen van moeders met epilepsie. We hebben kinderen van moeders met epilepsie (n=182), prenataal blootgesteld aan valproaat, carbamazepine, lamotrigine of levetiracetam, vergeleken met een controlegroep van kinderen zonder moeder met epilepsie uit de algemene bevolking (n=85). Daarbij is gekeken naar taken van sociale cognitie (testafname kind) en autistisch gedrag (ouderrapportage). Daarnaast zijn de kinderen van moeders met epilepsie klinisch geobserveerd aan de hand van een naar het Nederlands vertaalde autisme observatie lijst, de Childhood Autism Rating Scale (CARS-2-HF-NL).

Ouders van prenataal blootgestelde kinderen rapporteerden significant meer autistisch gedrag. Na controle van leeftijd, vonden we dat kinderen blootgesteld aan valproaat, carbamazepine

en lamotrigine, maar niet levetiracetam, significant lager presteerden op emotieherkenning vergeleken met de niet-blootgestelde controlegroep kinderen. Valproaat blootgestelde kinderen presteerden significant lager op theory of mind taken vergeleken met controle kinderen en vergeleken met de aan andere anti-epileptica blootgestelde kinderen. Valproaat blootgestelde kinderen scoorden significant hoger op de autisme observatielijst vergeleken met kinderen blootgesteld aan carbamazepine, lamotrigine of levetiracetam. Valproaat blootgestelde kinderen hadden ook het vaakst een score boven het subklinische afkappunt, wat kan wijzen op autisme kenmerken. Er waren echter geen kinderen die boven het hoogste klinische afkappunt scoorden (categorie ernstige symptomen van autisme spectrum stoornis).

Op basis van de resultaten leek de groep valproaat blootgestelde kinderen (n=22) wel vaker kenmerken te hebben van autisme, maar er werd niet altijd voldaan aan de criteria voor een diagnose van autisme. Dit kan zijn omdat onze groep kinderen hoger functioneerde (met een gemiddelde intelligentie), en er binnen onze studiegroep geen ernstige gevallen waren, of dat er mogelijk een breder spectrum is van ontwikkelings-teratogeniciteit na prenatale blootstelling aan valproaat. Op basis van klinische observaties leken valproaat blootgestelde kinderen een specifieke ontwikkeling te hebben, met een specifiek neurocognitief profiel (zie hierboven) en bepaalde gedragskenmerken. In veel gevallen functioneerden kinderen op normaal niveau, met weinig problemen, maar in sommige aspecten leken ze atypisch in vergelijking met normaal ontwikkelende kinderen. Eerder onderzoek naar kinderen met foetaal valproaat syndroom liet ook een specifiek (cognitief) profiel zien en was gerelateerd aan een verhoogd risico op autisme. Bij de valproaat blootgestelde kinderen zagen wij soms ook dysmorfe kenmerken in het gezicht (zoals lagere inzet van oren, bredere neusbrug, dunne bovenlip). Onderzoek en analyse van dysmorfe kenmerken was echter geen onderdeel van de huidige studie.

Confounding factors

In het onderzoek naar kinderen van moeders met epilepsie is het belangrijk om te controleren voor confounding factors vanwege een mogelijk risico op *confounding bias*. Dit houdt in dat er complexe relaties kunnen zijn tussen verschillende blootstellingen en de uitkomstmaat. Om die reden is rekening gehouden met diverse mogelijke verstorende factoren die de ontwikkeling van kinderen ook kunnen beïnvloeden, zoals het IQ van de moeder of gedragsproblemen bij de moeder. Ook het type epilepsie van de moeder is meegenomen vanwege de mogelijkheid van *confounding by indication*. Dit

betekent dat bij een bepaald type epilepsie mogelijk een bepaald type anti-epilepticum wordt voorgeschreven, resulterend in een oneigenlijk verband tussen anti-epilepticum en de uitkomstmaat. Ondanks dat dit met het observationele design van het onderzoek niet kan worden uitgesloten, is er geen verband gevonden tussen type epilepsie en uitkomstmaat.

Andere potentiële versturende factoren die we hebben onderzocht waren tonisch-clonische aanvallen tijdens de zwangerschap, periconceptioneel gebruik van foliumzuur, alcohol- en nicotineblootstelling tijdens de zwangerschap, borstvoeding, leeftijd moeder, opleidingsniveau, zwangerschapsduur, geslacht en leeftijd kind, aan- of afwezigheid van aangeboren afwijkingen en moment van inclusie in het zwangerschapsregister EURAP-NL.

Deze potentiële confounders werden vervolgens onderzocht op een relatie met medicatie en een relatie met de uitkomstmaat. Zoals verwacht bleek het IQ van de moeder een belangrijke confounder te zijn voor neurocognitieve uitkomstmaten. Evenzo bleken gedragsproblemen van de moeder een belangrijke factor in de analyses met gedrag van kinderen. Voor de andere confounding factors vonden we weinig tot geen significante relaties met de lange-termijn uitkomstmaten van het kind.

Dosering van anti-epileptica

Op basis van eerder onderzoek is bekend dat teratogene risico's van anti-epileptica dosis gerelateerd zijn. Vooral voor valproaat blijkt een consistent dosis-effect op een aantal teratogene uitkomstmaten, zoals aangeboren afwijkingen en de cognitieve ontwikkeling. Hoewel we geen significante relatie vonden tussen de dosering van valproaat en cognitie (intelligentie) of gedragsresultaten, werd voor enkele van de neurocognitieve uitkomstmaten een significant verband gevonden: hoe hoger de dosis, hoe lager de prestatie/ meer problemen. De dosis van carbamazepine, lamotrigine, of levetiracetam bleek niet gerelateerd te zijn aan deze uitkomstmaten. De relatief lage doseringen in dit cohort, in combinatie met de kleine steekproef van sommige anti-epileptica, hebben mogelijk het overwegend ontbreken van dosis-effect relaties beïnvloed.

Rol van gezinsfactoren in gezinnen met een moeder met epilepsie

Naast de prenatale blootstelling aan anti-epileptica tijdens de zwangerschap, hebben kinderen van moeders met epilepsie ook een moeder met een chronische conditie. Maternale epilepsie, de impact op het gezinssysteem en andere gezinsfactoren kunnen eveneens bijdragen aan de ontwikkeling van het kind. In *Hoofdstuk 2* hebben we middels een literatuuronderzoek de mogelijke relatie tussen

verschillende gezinsfactoren en de ontwikkeling van kinderen van moeders met epilepsie onderzocht. We vonden dat er weinig onderzoek is gedaan naar de rol van gezinsfactoren in gezinnen met een moeder met epilepsie. De enkele studies die zijn gedaan rapporteerden dat moeders met epilepsie meer opvoedingsstress ervaarden en meer moeite hadden met het zorgen voor zichzelf en hun kinderen. Er bleek echter een schaarste aan studies die de mogelijke impact van gezinsfactoren op de neurocognitieve en gedragsontwikkeling van kinderen van moeders met epilepsie hebben onderzocht.

In *Hoofdstuk 6* onderzochten we of moeders met epilepsie ($N = 175$) gezinsproblemen hadden (bijv. opvoedingsstress). Daarnaast hebben we de mogelijk mediërende rol van gezinsfactoren onderzocht in de relatie tussen maternale epilepsie en gedragsproblemen bij kinderen. In navolging van het sociaal-ecologisch model van Bronfenbrenner en het transactionele model van Belsky maakten we een onderscheid tussen vier soorten gezinsfactoren: globale, contextuele, distale en proximale gezinsfactoren.

We vonden dat moeders met epilepsie significant meer opvoedingsstress en problemen met opvoeden ervaarden vergeleken met moeders uit de algemene populatie. Vergeleken met moeders uit een klinische populatie (met kinderen met psychiatrische problemen) rapporteerden moeders met epilepsie echter minder problemen. De mate van gezinsproblemen bij moeders met epilepsie lijkt tussen de norm en klinische populatie in te vallen.

Maternale epilepsie was significant gerelateerd aan kwaliteit van de ouder-kind interactie, opvoedingsstress, ouderlijke psychopathologie (gemeten als maternale gedragsproblemen) en het gezinsfunctioneren. Maternale epilepsie was ook significant geassocieerd met internaliserende problemen, maar niet met externaliserende problemen. Gezinsfactoren hadden een significant verband met internaliserende en externaliserende problemen bij kinderen. Met hiërarchische multilevel analyses vonden we dat maternale epilepsie, globale, contextuele en distale gezinsfactoren elk een significante bijdrage leverden aan de internaliserende problemen van het kind. Distale gezinsfactoren (bestaande uit ouderlijke psychopathologie en opvoedingsstress) droegen het meeste bij aan internaliserende problemen en hadden een mediërende rol voor eerdere factoren in het model (namelijk gezinsfunctioneren, opleidingsniveau moeder, gezinstype, negatieve levensgebeurtenissen en de impact van epilepsie). Globale, contextuele, distale en proximale gezinsfactoren bleken allemaal een belangrijke bijdrage te leveren aan externaliserende problemen, waarbij de meest

proximale factor tot het kind, de kwaliteit van ouder-kind interactie het grootste effect had.

In overeenstemming met de theoretische verwachtingen op basis van het Family Systems Illness model en het ABCX model van stress en coping, lijken kinderen van moeders met epilepsie ook te worden geconfronteerd met stress, als gevolg van toegenomen opvoedingsstress en gedragsproblemen bij moeder, waarbij moeders met meer ernstige epilepsie (hogere frequentie van aanvallen) ook meer psychiatrische comorbiditeit lijken te vertonen. Voor kinderen van moeders met epilepsie zijn er ook specifieke epilepsie gerelateerde factoren die een rol kunnen spelen, zoals ongerustheid over de gezondheid van moeder, of het meemaken van een epileptische aanval, wat voor een kind zeer stressvol of traumatisch kan zijn.

In *Hoofdstuk 7* hebben we tot slot laten zien dat de groep moeders die heeft meegedaan aan het onderzoek ($N=156$) over het algemeen goed functioneerde, en relatief weinig epileptische aanvallen had. Desondanks had epilepsie een negatieve invloed op het leven van sommige moeders. Een kwart van de moeders rapporteerden bij zichzelf internaliserende problemen die vielen binnen het grensgebied of boven het klinische afkappunt (Adult Self Report). Gedragsproblemen waren significant geassocieerd met lagere kwaliteit van leven, hogere ernst van epilepsie en een grotere impact van epilepsie. Het effect van epilepsie had vooral invloed op het zelfvertrouwen, het werk en de algemene gezondheid van moeders. Regressieanalyses lieten zien dat de ernst van epilepsie en de kwaliteit van leven het meest bijdroegen aan de impact van epilepsie op de moeder en het gezin, terwijl andere factoren (opleidingsniveau, gezinstype, gedragsproblemen en opvoedingsstress) niet-significant bijdroegen aan de impact van epilepsie op de moeder en het gezin. Voor klinici die werken met vrouwen met epilepsie, is het belangrijk om aandacht te besteden aan de gezins- en psychosociale factoren die betrokken zijn bij het leven met epilepsie. Er zijn verschillende interventies specifiek voor mensen met epilepsie die de kwaliteit van leven verbeteren. Voor moeders met epilepsie worden specifieke interventies die opvoedingsstress verminderen en de kwaliteit van ouder-kind interactie verbeteren, ook aanbevolen (bijv. Mindful parenting).

Samenvattend laten de resultaten van dit proefschrift zien dat het belangrijk is om verschillende factoren mee te nemen in de lange-termijn ontwikkeling van kinderen van moeders met epilepsie. Prenatale blootstelling aan anti-epileptica kan van invloed zijn op het lange-termijn cognitief en gedragsfunctioneren van kinderen. Dit vonden we voornamelijk voor valproaat. Er spelen ook andere factoren een rol in de ontwikkeling van kinderen van moeders met epilepsie. Dit onderzoek

heeft laten zien dat gezinsfactoren, in een gezin met een moeder met een chronische conditie, invloed kunnen hebben op de gedragsontwikkeling. Het blijft echter een complex geheel waarbij oorzaak en gevolg moeilijk zijn aan te wijzen. Dit proefschrift heeft meer kennis gebracht over nieuwere anti-epileptica en de rol van omgevingsfactoren. Er worden aanbevelingen gedaan voor verder onderzoek en implicaties voor de klinische praktijk worden besproken. Voor vrouwen met epilepsie die zwanger zijn of willen worden is het belangrijk om een balans te vinden tussen de risico's voor de moeder en die voor het kind. Tijdige en volledige informatievoorziening voor vrouwen met epilepsie met een kinderwens is daarbij van belang. Het is essentieel dat kinderen van moeders met epilepsie worden gemonitord, zodat waar nodig passende hulp kan worden geboden. De verschillende risico- en beschermende factoren van het kind, de ouders en het gezin kunnen daarbij aanknopingspunten bieden voor interventies om de ontwikkeling van het kind optimaal te kunnen stimuleren. Dit komt de kwaliteit van leven van de moeder met epilepsie, haar kinderen en haar gezin uiteindelijk ten goede.