

Lithium tijdens de zwangerschap:

wat zijn de gevolgen voor de hersenenontwikkeling van het kind?

Eline Poels
Arts-onderzoeker
Psychiatrie

e.poels@erasmusmc.nl

Disclosure

nvt

Inhoud

1. Achtergrond informatie

- voor- en nadelen van lithium tijdens de zwangerschap

2. Literatuur: lange termijn gevolgen (systematic review)

3. The Image_AL study

- Design
- Status



Achtergrond informatie

Lithium tijdens de zwangerschap:

- Behandeling o.a. bipolaire stoornis
- Afweging voor- en nadelen tijdens de zwangerschap



Achtergrond informatie

Voordelen:

- Stabiliteit
- Voorkomen van recidief

Zwangerschap → gelijk/verlaagd risico

Postpartum → verhoogd risico

- Stoppen van lithium → 2x verhoogd recidief risico tijdens zwangerschap (Rosso 2016, Viguera et al. 2007)
- Continueren van lithium → lager recidief risico postpartum

(Wesseloo 2016)



Achtergrond informatie

Wat weten we over de gevolgen voor moeder en kind?

- **Obstetrische complicaties:**

- Vroeggeboorte (*Jacobson 1992, Troyer 1993, Diav-Citrin 2014*)

- **Congenitale malformaties:**

- Cardiovasculaire malformaties (*Nora 1974, McKnight 2012, Diav-Citrin 2014, Patorno 2017*)

- **Neonatale ontwikkeling:**

- Geboortegewicht? (*Jacobson 1992, Diav-Citrin 2014*)
- Neonatale lithium intoxicatie, lagere Apgar-score



! Bipolaire stoornis → verhoogd risico op obstetrische en neonatale complicaties (*Jablensky 2005, Lee 2010, Boden 2012*)

Lange termijn gevolgen

Wat weten we over de invloed van *in utero* blootstelling aan lithium op de ontwikkeling van het kind?

Long term neurodevelopmental consequences of intrauterine exposure to lithium and antipsychotics: *a systematic review of preclinical and clinical findings*

Eline Poels, Lisanne Schrijver, Manon Hillegers, Witte Hoogendijk
Steven Kushner, Sabine Roza

Experimenteel onderzoek

7 studies

- Muizen, ratten, zebravissen
- Blootstelling tijdens zwangerschap (en lactatie)
- Grote variatie in uitkomstmaten

Results:

- Vermindering in spontane lichamelijke activiteit
- Vertraging in het openen van de ogen en righting reflex
- Verminderd hersengewicht

Klinisch onderzoek

Onderzoek	N	Follow-up	Meting	Resultaten
Schou 1976	Li + = 60 Li - = 57	Gem: 7 jaar	Vragenlijst ontwikkeling	Geen verschil
Jacobson 1992	Li + = 22 HC = n.r.	Gem: 61 weken	Ontwikkelingsmijlpalen, per telefonisch interview	Geen verschil
vd Lugt 2012	Li + = 15	3-15 jaar	- Vragenlijst ontwikkeling - IQ - Neurologisch onderzoek - Child Behavior Checklist	- MND (n=1) - Laag V-IQ + T-IQ normaal P-IQ (n=1) - Subklinische symptomen CBCL (n=3)
Forsberg 2017	Li + = 20 Li - = 7 HC = 11	4-5 jaar	IQ	Statistisch geen verschil

De hersenontwikkeling van kinderen na blootstelling aan lithium of antipsychotica tijdens de zwangerschap

De Image_AL studie



Doelen Image_AL study

1. Onderzoeken of kinderen die blootgesteld zijn aan lithium of antipsychotica *in utero* subtiële verschillen in **hersenvolume** laten zien op de **MRI scan** vergeleken met niet blootgestelde kinderen (primair onderzoeksdoel).
2. Onderzoeken of kinderen die blootgesteld zijn aan lithium of antipsychotica *in utero* verschillen in **hersenactiviteit (fMRI)** of **cognitieve, emotionele of gedragsproblemen** vergeleken met niet blootgestelde kinderen (secundair onderzoeksdoel).



Studie populatie

Kinderen van 6-14 jaar:

1. Blootgesteld aan **lithium of antipsychotica** *in utero*
2. Niet blootgesteld, waarvan de moeder wel een **vergelijkbare psychiatrische stoornis** had tijdens of kort na de zwangerschap.
3. Data uit de **normale populatie** (Generation R study)



Selectie van proefpersonen

- Kinderen geboren in **2003-2012**

Inclusie	Exclusie
Blootgesteld aan lithium of antipsychotica <i>in utero</i>	Blootgesteld aan anti-epileptica <i>in utero</i>
Niet blootgesteld, moeder met een vergelijkbare psychiatrische stoornis tijdens zwangerschap	Blootstelling aan drugsgebruik van de moeder <i>in utero</i>
Moeders met een ernstig psychiatrische stoornis kort na bevalling (postpartum psychose)	

Werving proefpersonen



Brief aan
moeder

Onderzoeker
belt moeder

Extra
informatie

Afspraak
plannen



Onderzoeksprocedure

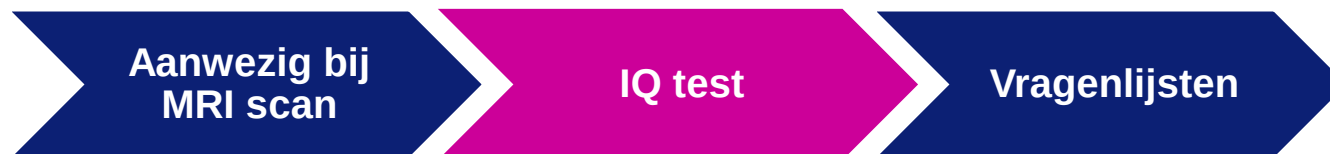
- Bezoek aan het Sophia Kinderziekenhuis (4 uur)

Kind



Kinderen van 8-14 jaar

Ouder



MRI hersenen

T1

- Structural MRI

DTI

- Diffusion Tensor Imaging

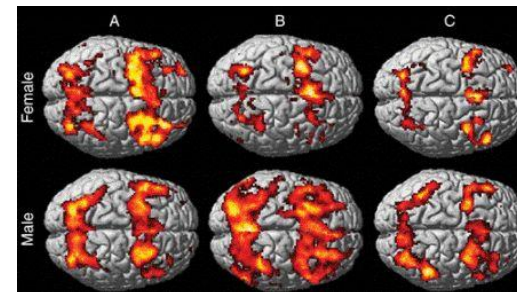
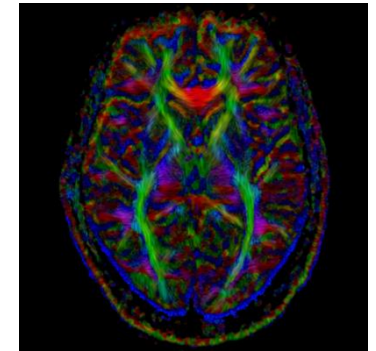
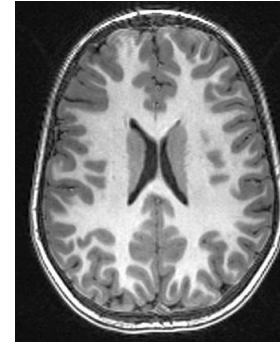
fMRI

- Resting state
- Sternberg WM task (verbal + visuospatial)
- Passive fMRI task

eASL

- Enhanced Arterial Spin Labeling

45 minuten






Vragenlijst Ouder
Imagie_AJ studie

Hieronder is een lijst met vragen over kinderen. Alle vragen gaan over hoe u kind **niet** is of in de afgelopen 6 maanden is geweest. Beantwoord alle vragen zo goed als u kunt, ook al lijken sommige vragen niet bij uw kindte passen.

1. Deze vragenlijst wordt ingevuld door:

☐ Biologische moeder
☐ Biologische vader
☐ Stiefouder
☐ Adoptieouder
☐ Pleegouder
☐ Grootouder
☐ Anders (schrijf op:)

	Helemaal Niet (voor zover u weet)	Een beetje of soms	Duidelijk of vaak
1. Doet te jong voor zijn/haar leeftijd.	☐	☐	☐
2. Drinkt alcohol zonder dat zijn/haar ouders dat goed vinden.	☐	☐	☐
3. Maakt veel ruzie.	☐	☐	☐
4. Maakt dingen waar hij/zij mee begint niet af.	☐	☐	☐
5. Er is heel weinig wat hij/zij leuk vindt.	☐	☐	☐
6. Doet onthaling (poptje) buiten de wc of in de broek.	☐	☐	☐
7. Schreept op, doet stier.	☐	☐	☐
8. Kan zich niet concentreren, kan niet lang de aandacht er gens bij houden.	☐	☐	☐
9. Kan bepaalde gedachten niet uit zijn/haar hoofd zetten, obsessies.	☐	☐	☐
10. Kan niet stilzitten, is overtuigd of hyperactief.	☐	☐	☐
11. Klampt zich vast aan volwassenen of is te afhankelijk.	☐	☐	☐
12. Klaagt over zich eenzaam voelen.	☐	☐	☐
13. In de wiet of waag dingen doen.	☐	☐	☐
14. Huilt veel.	☐	☐	☐
15. Wreed tegen anderen.	☐	☐	☐
16. Wreed, pestte/g of gemeent tegen anderen.	☐	☐	☐
17. Dagdromen of gaat op in zijn/haar gedachten.	☐	☐	☐

Naam kind:

☐ Meisje ☐ Jongen

Naam volgend:

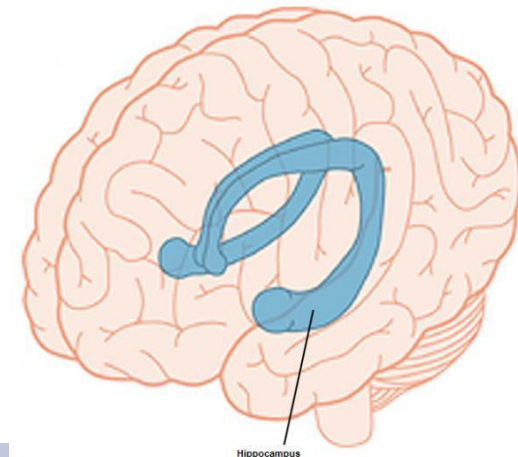
Relatie tot het kind: ☐ Moeder ☐ Vader ☐ Anders:

	1 - Niet waar	2 - Soms waar	3 - Duidelijk waar	4 - Heel duidelijk waar
1. Lukt het overtuigen in sociale situaties dat wanneer hij/zij alleen is.	☐	☐	☐	☐
2. Zijn/haar gruwelachtigheden interesseert niet zoveren met wie hij/zij speelt.	☐	☐	☐	☐
3. Lukt het overtuigen in de omgeving met anderen.	☐	☐	☐	☐
4. In conversaties vertrekt hij/zij richting van zaken gedragingen zoals de vrees van tijden.	☐	☐	☐	☐
5. Heeft hij/zij sociale situatie tekenen, kan niet goed praten in situaties.	☐	☐	☐	☐
6. Schreef alleen dat zoveren met anderen.	☐	☐	☐	☐
7. Is heel boos van wat anderen denken of voelen.	☐	☐	☐	☐
8. Gedragt zich op een manier die verstoort of bloot voorkomt.	☐	☐	☐	☐
9. Klampt zich vast aan volwassenen, is te afhankelijk van hen.	☐	☐	☐	☐
10. Nemen dingen te belangrijk om wat de andere kinderen van een gesprek zijn.	☐	☐	☐	☐
11. Heeft een goed zelfvertrouwen.	☐	☐	☐	☐
12. Is te bang zijn/haar gevoelens naar anderen te communiceren.	☐	☐	☐	☐
13. Is onverschillig in de buurt van zijn/haar vrienden met leeftijdsgenoten bij. Lijkt het praten van zoveren in onderbreken van een gesprek niet te belangrijk.	☐	☐	☐	☐
14. Heeft geen goede zelfvertrouwen.	☐	☐	☐	☐
15. Is te bang te beïnvloeden van anderen in situaties behalven van anderen te beïnvloeden.	☐	☐	☐	☐
16. Is onverschillig in de buurt van zijn/haar vrienden met leeftijdsgenoten bij. Lijkt het praten van zoveren in onderbreken van een gesprek niet te belangrijk.	☐	☐	☐	☐
17. Heeft geen goede zelfvertrouwen.	☐	☐	☐	☐
18. Is te bang te beïnvloeden van anderen in situaties behalven van anderen te beïnvloeden.	☐	☐	☐	☐
19. Is onverschillig in de buurt van zijn/haar vrienden met leeftijdsgenoten bij. Lijkt het praten van zoveren in onderbreken van een gesprek niet te belangrijk.	☐	☐	☐	☐
20. Heeft geen goede zelfvertrouwen.	☐	☐	☐	☐
21. Is te bang te beïnvloeden van anderen in situaties behalven van anderen te beïnvloeden.	☐	☐	☐	☐
22. Is onverschillig in de buurt van zijn/haar vrienden met leeftijdsgenoten bij. Lijkt het praten van zoveren in onderbreken van een gesprek niet te belangrijk.	☐	☐	☐	☐
23. Heeft geen goede zelfvertrouwen.	☐	☐	☐	☐
24. Is te bang te beïnvloeden van anderen in situaties behalven van anderen te beïnvloeden.	☐	☐	☐	☐
25. Is onverschillig in de buurt van zijn/haar vrienden met leeftijdsgenoten bij. Lijkt het praten van zoveren in onderbreken van een gesprek niet te belangrijk.	☐	☐	☐	☐
26. Heeft geen goede zelfvertrouwen.	☐	☐	☐	☐
27. Is te bang te beïnvloeden van anderen in situaties behalven van anderen te beïnvloeden.	☐	☐	☐	☐
28. Is onverschillig in de buurt van zijn/haar vrienden met leeftijdsgenoten bij. Lijkt het praten van zoveren in onderbreken van een gesprek niet te belangrijk.	☐	☐	☐	☐
29. Heeft geen goede zelfvertrouwen.	☐	☐	☐	☐
30. Is te bang te beïnvloeden van anderen in situaties behalven van anderen te beïnvloeden.	☐	☐	☐	☐
31. Is onverschillig in de buurt van zijn/haar vrienden met leeftijdsgenoten bij. Lijkt het praten van zoveren in onderbreken van een gesprek niet te belangrijk.	☐	☐	☐	☐
32. Heeft geen goede zelfvertrouwen.	☐	☐	☐	

Pilot analyse met BRIDGE onderzoek



- **Structurele MRI scans**
 - **15** kinderen van moeder met bipolaire stoornis
 - **5** blootgesteld aan **lithium**
 - **10** niet blootgesteld
 - **15** controle kinderen
 - **Corticale analyse:** geen sign. verschil tussen lithium blootgestelde en niet blootgestelde kinderen
 - **Subcorticale analyse:** hippocampus volume
- ROI in Image_AL study



Stand van zaken...



Uitbreiding centra voor werving:

- LUMC
- POP-poli OLVG
- Dimence

Acknowledgements

Sabine Roza

Veerle Bergink

Witte Hoogendijk

Ayuk Bakia

Tonya White

Steven Kushner

Inge van Kamp

Birgit van der Goes

Rowina Hussainali

Maarten Scheffer

Wichor Bramer

Janneke Gilden

Cathelijne Steegers

Student-assistenten

Vragen?

