

Karl Titze
Hans Helge
Sabine Koch
Ulrike Lehmkuhl
Hellgard Rauh
Hans-Christoph Steinhausen

Psychische und familiäre Risiken für Kinder von Frauen mit Epilepsie?

Ergebnisse einer Längsschnittstudie

Eingegangen: 11. September 2006
Akzeptiert: 27. September 2006

Dr. Karl Titze (✉)
Hans-Christoph Steinhausen
Zentrum für Kinder-
und Jugendpsychiatrie
Universität Zürich
Neumünsterallee 3
8032 Zürich, Schweiz
Tel.: +41-43 / 4 99 26 26
Fax: +41-43 / 4 34 99 26 01
E-Mail: karl-titze@web.de

Hans Helge
Otto-Heubener-Centrum
für Kinder- und Jugendmedizin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus-Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin, Germany

Sabine Koch
Diagnose- und Behandlungszentrum
für Kinder und Jugendliche
Vivantes Klinikum Neukölln
Rudower Straße 48
12351 Berlin, Germany

Ulrike Lehmkuhl
Klinik für Psychiatrie
Psychosomatik und Psychotherapie
des Kindes- und Jugendalters
Charité – Campus-Virchow-Klinikum
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin, Germany

Hellgard Rauh
Institut für Psychologie
der Universität Potsdam
Karl-Liebknecht-Str. 24–25
14476 Potsdam, Germany

Psychological and family risks of children born to epileptic mothers. Results from a longitudinal study

► **Abstract** This study investigates teratogenic effects of anti-epileptic drugs (AED) by tracing from birth to adolescence 67 children born to epileptic women and a matched control sample of 49 children. We assessed the intellectual performance (Wechsler-Intelligence Tests) at adolescence as well as the prevalence of psycho-behavioral problems and the relationship to their parents.

Adolescents who had been exposed to only one kind of drug during gestation (monotherapy), achieved moderately lower IQ's than those of the control group (–6 IQ scores). However, the effect was salient in polydrug-exposed offspring (–12 IQ scores). Generalized (major) maternal seizures during pregnancy did not add to this effect. The families' psychosocial ecology affected risk and control participants differentially: The intellectual development of adolescents with prenatal risks was significantly more vulnerable to adverse environmental circumstances than was that of controls.

With regard to psychological stress the affected children unexpectedly reported significantly less psychological stress than the

controls even though they had to assist their mothers more frequently and although they reported receiving little support from them.

► **Key words** Epilepsy – teratogenicity – intelligence – family relationship – self-concept

► **Zusammenfassung** Die Arbeit überprüft zwei mögliche Belastungsfaktoren für Kinder epileptischer Mütter, (1) teratogene Spätwirkungen antiepileptischer Medikamente (AE), die die Mütter während der Schwangerschaft eingenommen haben, und (2) soziefamiliäre Belastungen aufgrund der chronischen Erkrankung des Elternteils. Diese Faktoren wurden anhand einer kontrollierten Längsschnittstudie von Geburt bis zur Adoleszenz bei 67 inzwischen adoleszenten Kindern von epilepsiekranken Frauen und 49 parallelisierten Vergleichskindern überprüft. Es wurden Intelligenz, psychische Belastetheit und Elternbeziehung untersucht.

Jugendliche mit pränataler AE-Monotherapie-Exposition erreichten im Vergleich zur Kontrollgruppe moderat niedrigere IQs (–6 IQ-Punkte). Jugendliche mit einer pränatalen Kombinationstherapie zeigten jedoch erheblich niedrigere IQ-Leistungen (–12 IQ-Punkte). Generalisierte (große)

Anfälle der Mütter während der Schwangerschaft hatten keinen zusätzlichen Effekt auf die Intelligenzleistungen der Kinder. Aber die Intelligenzentwicklung von Jugendlichen mit pränatalen Risiken war erheblich vulnerabler gegenüber ungünstigen familiären Umständen als die von Kontrollkindern.

Überraschend gaben die jugendlichen Kinder epilepsiekranker Frauen sogar eine signifikant geringere psychische Belastetheit als die Kontrollgruppe an, obwohl sie ihren epilepsiekranken Müttern mehr Hilfen geleistet und weniger Unterstützung von ihnen erhalten hatten.

► **Schlüsselwörter** Epilepsie – Teratogenität – Intelligenz – Familienbeziehungen – Selbstkonzept

Einleitung und Hintergrund: Bestehen Risiken für die psychische Entwicklung von Kindern epilepsiekranker Frauen?

Was beschäftigt eine Frau mit Epilepsie, wenn sie Kinder bekommen möchte? Muss sie sich um die spätere Entwicklung ihrer Kinder Sorgen machen? Haben z.B. Anfälle während der Schwangerschaft einen Einfluss auf die spätere psychische oder geistige Entwicklung ihres Kindes? Oder schaden möglicherweise die Medikamente, die sie gegen die Anfälle einnimmt, dem ungeborenen Kind?

Und wie ist es aus Sicht des Kindes, wenn es mit einer epilepsiekranken Mutter aufwächst? Könnten die Anfälle der Mutter das Kind psychisch belasten, z.B. wenn es einen Anfall unvorbereitet erlebt, und muss es sich um seine Mutter mehr kümmern und sorgen als andere Kinder? Wächst es vielleicht sogar an der Herausforderung, mehr Verantwortung zu haben und mehr gebraucht zu werden als andere Kinder?

Wir haben im Rahmen einer Berliner Längsschnittstudie Mütter mit und ohne Epilepsie und die Entwicklung ihrer Kinder von der Geburt bis ins Jugendalter untersucht und diese Fragen an unsere Daten gestellt. Die Antworten, die uns unsere Ergebnisse zur langfristigen psychologischen Entwicklung nahe legen, möchten wir hier gerne vorstellen.

Wir unterscheiden zunächst vier verschiedene Risiken, die die psychische Entwicklung der Kinder epilepsiekranker Frauen beeinträchtigen können.

■ Antiepileptika während der Schwangerschaft

Beratende Ärzte müssen bei schwangeren Frauen vor allem das Fehlbildungsrisiko durch Antiepileptika (AE) abwägen. Zu einer guten medikamentösen Therapie gibt es aber häufig keine Alternative. Daher müssen die AE i. d. R. kontinuierlich, also auch während der Schwangerschaft, eingenommen werden. Die Wahrscheinlichkeit von körperlichen Fehlbildungen für die Kinder ist unter einer AE-Therapie der Mutter in der Regel niedrig, aber dennoch etwa zwei-

Abkürzungen

AE	Antiepileptika
AM	Arithmetisches Mittel
SD	Standardabweichung
IQ	Intelligenzquotient
SS	Schwangerschaft; Kennzeichnung des Signifikanzniveaus:
*	$p < 0,05$
**	$p < 0,01$

bis dreifach häufiger als ohne Einnahme der AE. Aber nur unter ungünstigen Kombinationen der AE (Polytherapie) und hohen Dosierungen scheinen Fehlbildungen häufiger zu sein [6, 8, 9]. Selbst wenn keine Fehlbildungen aufgetreten sind, war bisher unklar, ob die AE Auswirkungen auf die Entwicklung des Gehirns des ungeborenen Kindes haben und über diesen Weg auch langfristig die geistige und psychische Entwicklung des Kindes beeinflussen können. Die wenigen Studien, die solche langfristigen Auswirkungen untersuchten, lieferten Belege für schwächere Intelligenzleistungen der Kinder (im Überblick [2, 18]).

■ Anfälle während der Schwangerschaft

Welche Risiken für das Kind sind mit Anfällen der Mutter während der Schwangerschaft verbunden? Bei einem Grand-Mal-Anfall kommt es in der Regel zu einer, wenn auch meist nur wenige Minuten dauernden Atempause der Mutter. Diese könnte zu einer Sauerstoffunterversorgung auch des ungeborenen Kindes führen und bleibende Schäden am kindlichen Gehirn hervorrufen. Bisher war aber völlig unklar, ob, und wenn ja, in welchem Umfang Anfälle während der SS ein Risiko für die langfristige psychische Entwicklung der Kinder darstellen [5, 23].

■ Genetik

Wir kennen Epilepsie-Syndrome, die einen genetischen Hintergrund haben. Bei ihnen beträgt das Risiko für einen Nachkommen eines betroffenen El-

ternteils, selbst an Epilepsie zu erkranken, zwischen 5 und 15% [15]. Die genetische Disposition könnte auch ein Risiko für neuropsychologische Auffälligkeiten und umschriebene Entwicklungsstörungen (z.B. Legasthenie) bergen; empirische Belege fehlen aber bis heute.

■ Soziale und familiäre Belastungen

Nicht jede Epilepsie einer Mutter bedeutet, dass diese Familien dadurch belasteter sind als andere Familien. Liegen aber krankheitsbedingt psychische bzw. soziale Belastungen bei der Mutter vor, kann das Auswirkungen auf die psychische und soziale Entwicklung der Kinder haben [5]. Beispielsweise könnte das Kind Angst vor sozialer Ablehnung bei Gleichaltrigen (Epilepsie als Familiengeheimnis) oder vor einem eigenen Krankheitsbeginn aufbauen. Allerdings sind auch positive Auswirkungen denkbar. So könnte das Kind an der Aufgabe wachsen, mehr gebraucht zu werden und mehr Verantwortung zu haben als andere [19].

Diese vier Risiken bestehen nicht unabhängig voneinander, sondern sie beeinflussen sich gegenseitig. Frauen mit vergleichsweise vielen oder schweren Anfällen werden häufiger mit höher dosierten Antiepileptika bzw. einer Kombinationstherapie behandelt. Während einer Schwangerschaft sind ihre Föten somit nicht nur einem höheren Risiko durch AE, sondern außerdem häufigeren bzw. schwereren Anfällen ausgesetzt. Auch die familiären Belastungen steigen in der Regel mit der Schwere der Epilepsie, was sich wiederum negativ auf die Kinder auswirken könnte. Für die Kontrolle solcher komplexen Wechselwirkungen bei Untersuchungen am Menschen wird ein aufwändiger, kostspieliger und vor allem langjähriger Studienaufbau benötigt. Die von Helge und Steinhausen initiierte und seit 1978 laufende Berliner Längsschnittstudie gehört zu den international seltenen Längsschnittstudien, die der Frage nach langfristigen Auswirkungen von AE und Anfällen während der Schwangerschaft auf die psychische Entwicklung der Kinder mit einer aufwändigen Methodik nachgingen und auch die psychosoziale Situation berücksichtigten [11, 14].

Fragestellung und Methode der Berliner Längsschnittstudie

Die zwei jüngsten Untersuchungen dieser Studie, die im Jugendalter der Probanden durchgeführt wurden, möchten wir näher vorstellen. Zunächst haben wir untersucht, ob AE-Einnahme und große Anfälle der

Mutter während der Schwangerschaft Auswirkungen auf die spätere geistige Entwicklung der Kinder haben. Weiterhin wollten wir wissen, wie die Jugendlichen, die mit einer epilepsiekranken Mutter aufwuchsen, sich selbst und die Beziehung zu ihren Eltern erleben.

Seit Studienbeginn im Jahr 1978 wurde eine Gesamtteilnehmerzahl von 326 Mutter-Kind-Paaren jeweils mit Geburt des Kindes aufgenommen. Die Hälfte der Teilnehmer waren Frauen mit Epilepsie, die andere Hälfte Frauen ohne Epilepsie (Kontrollgruppe). Die Kontrollmütter wurden hinsichtlich verschiedener Kontrollkriterien (sozioökonomischer Status, Alter der Mutter bei Geburt, Anzahl älterer Geschwister, Nikotinkonsum im letzten Schwangerschaftsdrittel, Anzahl vorheriger Aborte) passend zur Epilepsiegruppe ausgewählt (im Überblick [14]). Im zweiten Lebensjahr der Kinder wurden familiäre Risiken, die Fördermöglichkeiten der teilnehmenden Familien in ihrem häuslichen Umfeld und die Eltern-Kind-Interaktion mit einem standardisierten Interview- und Beobachtungsverfahren, dem HOME-Inventory [1], erfasst.

Vierzehn Jahre nach der Geburt der Kinder konnten 116 Kinder und Jugendliche wieder für eine Teilnahme gewonnen werden (erste Untersuchung). Die Jugendlichen waren nun im Mittel 14,2 Jahre alt; 49 gehörten zur Kontrollgruppe, 67 zur Epilepsiegruppe. In unserer Studie waren bis zum Jugendalter durchschnittlich vier Prozent der Probanden pro Jahr aus verschiedenen Gründen ausgeschieden. Epilepsie- und Kontrollgruppe waren aber weiterhin hinsichtlich der Kontrollkriterien vergleichbar. Untersucht wurde die Intelligenz der Jugendlichen mit den Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Kinder (HAWIK-R) bzw. für Erwachsene (HAWIE-R) [16, 17]. Für die statistischen Analysen wurden die Intelligenzwerte aller Probanden, auch die der Epilepsiegruppe, anhand von Regressionsgleichungen um den Einfluss bereinigt, den die bei Geburt des Kindes erhobene soziodemographische Schichtzugehörigkeit der Familie statistisch auf die Kontrollgruppe ausübte. Die zweite Erhebung fand dreieinhalb Jahre später statt. 105 Kinder und Jugendliche mit einem nun durchschnittlichen Alter von 17,7 Jahren sowie 103 Mütter konnten erneut befragt werden. Hier interessierten uns u.a. psychische Symptome der Jugendlichen, die wir sowohl aus ihrer eigenen Sicht (Youth Self Report, YSR [3]) wie auch aus Sicht ihrer Mütter erfragten (Child Behavior Checklist, CBCL [4]). Die Verfahren (YSR/CBCL) unterscheiden zwischen nach innen (internalisierend, z.B. Angst), und nach außen (externalisierend, z.B. Aggression) gerichteten psychischen Problemen. Weiterhin wollten wir wissen, wie die Jugendlichen mit einer epilepsiekranken Mutter ihre Eltern sehen, z.B. ob sie diese

mehr unterstützen mussten als Jugendliche mit einer gesunden Mutter (Elternbildfragebogen, EBF [18, 21]). Von den Müttern der Epilepsiegruppe erhoben wir eine genaue Anfallsanamnese und bestimmten die Schwere der Anfälle, wenn Anfälle in den letzten zwei Jahren aufgetreten waren (National Hospital Seizure Severity Scale, NHS3 [12]).

Ergebnisse der ersten Untersuchung: Haben Antiepileptika während der Schwangerschaft einen Einfluss auf die Intelligenzentwicklung der Kinder bis ins Jugendalter? Welche Rolle spielt dabei das familiäre Umfeld?

Wir untersuchten zunächst die Frage nach den langfristigen Auswirkungen von AE und/oder von großen (generalisierten) Anfällen während der Schwangerschaft auf die spätere Intelligenzentwicklung der Kinder bis ins Jugendalter. Tabelle 1 gibt die Mittelwerte der Intelligenzleistungen der Kinder im Jugendalter in den verschiedenen Teilgruppen wieder. Jugendliche, die während der Schwangerschaft mehreren AE ausgesetzt waren, zeigten deutlich schwächere Intelligenzleistungen als die Kontrollgruppe und auch als die Jugendlichen aus den anderen Epilepsiegruppen. Wir haben versucht, die gefundenen Intelligenzunterschiede durch andere Faktoren, wie z. B. generalisierte Anfälle während der Schwangerschaft, Nikotinkonsum während der Schwangerschaft, sozioökonomischer Status, Alter der Mutter und andere zu erklären. Weder von den generalisierten Anfällen der Mütter noch durch die anderen Kontrollvariablen bestand ein nennenswerter Einfluss auf die gefundenen Intelligenzunterschiede. Der Vergleich einzelner Medikamente mit hinreichend großer Anzahl an exponierten Probanden (Mono- und Polytherapie zusammen) ergab jeweils signifi-

Tab. 1 Intelligenzleistungen (SÖS korrigiert) in den Studiengruppen als Differenz zur Kontrollgruppe

	Kontrollgruppe	Keine Therapie	Mono-therapie	Poly-therapie
<i>Verbal-IQ</i>				
AM	0,0	-1,7	-3,6	-9,1**
SD	12,1	16,1	12,5	13,6
<i>Handl.-IQ</i>				
AM	0,0	-7,3	-6,8*	-12,1**
SD	10,7	21,4	15,3	18,6
<i>Gesamt-IQ</i>				
AM	0,0	-3,1	-5,9*	-11,9**
SD	11,0	17,8	12,9	17,0

Anmerkung. Signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe **fett**. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; IQ = Intelligenzquotient (HAWIK-R/HAWIE-R)

kante Unterschiede zur Kontrollgruppe: Primidon (Mono-/Polytherapie $n = 9/6$; $AM = 91,8$; $SD = 20,9$); Valproinsäure ($n = 3/8$; $AM = 92,1$; $SD = 16,1$); Hydantoin ($n = 12/12$; $AM = 96,2$; $SD = 16,0$); Phenobarbital ($n = 3/11$; $AM = 97,5$; $SD = 14,3$). Um den Einfluss der Dosierung auf die Intelligenz bei verschiedenen AE zu vergleichen, wurde die Dosierung der einzelnen Medikamente entsprechend der empfohlenen Dosierungsbereiche den Kategorien niedrig (1), mittel (2) und hoch (3) zugeordnet [22]. Für die Polytherapiegruppe wurde die gemittelte Dosierung (AM) verwendet. Wir fanden, dass die Intelligenzleistungen bei den Kindern mit Kombinationstherapie umso schwächer ausfielen, je höher die Dosierung der Medikamente für die Mütter während der Schwangerschaft im Mittel gewesen war (Abb. 1), besonders bei einer Kombinationstherapie mit Primidon ($r = -0,87$; $p = 0,03$).

In einer anschließenden Analyse untersuchten wir den Einfluss des frühkindlichen familiären Umfeldes auf die Intelligenzentwicklung. Hierzu unterteilten wir die Gruppe zum einen in Probanden mit und ohne familiäre Belastungen und zum anderen in Probanden mit und ohne Risiko während der Schwangerschaft. Unsere Untersuchungen ergaben, dass die Intelligenzleistungen der Kinder mit *entweder nur vorgeburtlichen Risiken oder nur belastenden familiären Umständen* mit denen ganz unbelasteter Kinder weitgehend vergleichbar war. Lagen jedoch *sowohl vorgeburtliche als auch familiäre Risiken gemeinsam* vor, entwickelte sich die Intelligenz der Kinder deutlich ungünstiger (Abb. 2). Weitere Analysen zeigten außerdem, dass bei den Kontrollkindern die frühkindliche familiäre Förderung nur etwa bis zum sechsten Lebensjahr auf die Intelligenzentwicklung der Kinder nachwirkte. Bei den Kindern mit frühen Risiken hingegen hatten frühkindliche

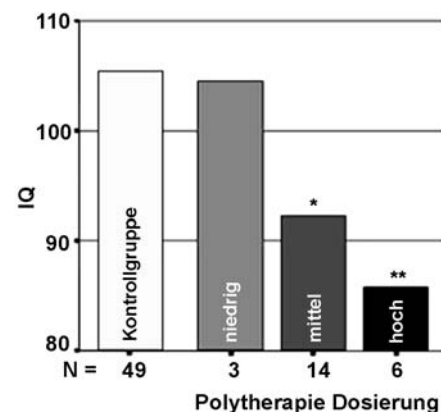


Abb. 1 Durchschnittliche Intelligenz (IQ, AM) von Jugendlichen mit verschiedenen hoch dosierter Polytherapie während der Schwangerschaft und Unterschiede zur Kontrollgruppe

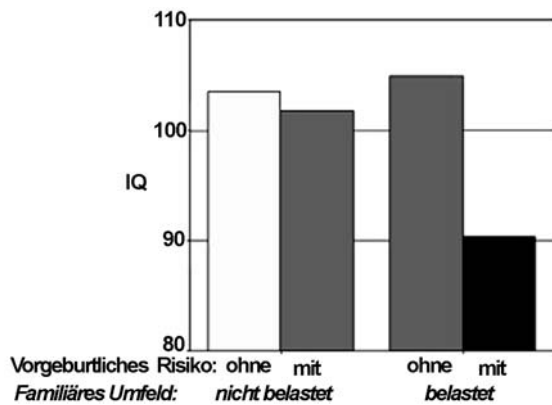


Abb. 2 Intelligenzleistungen (IQ, AM) in der Adoleszenz nach pränatalen und/oder familiären Risiken (HOME-Inventory, 2. Lebensjahr). Pränatale Risiken waren hier: Anfälle, AE, Polytherapie oder Schwangerschaftskomplikationen (mindestens ein Risiko)

positive familiäre Umstände bis in die Adoleszenz hinein einen kompensatorischen Effekt auf die Intelligenzentwicklung.

Ergebnisse der zweiten Untersuchung: Wie beurteilen Jugendliche, deren Mütter unter einer Epilepsie leiden, sich selbst und ihre Familien?

In der zweiten Untersuchung im Jugendalter wollten wir wissen, ob es Unterschiede zwischen Jugendlichen von Müttern mit und ohne Epilepsie im Selbstbild und in der Beziehung zu den Eltern gibt. Hier können der Krankheitsverlauf bei der Mutter und die aktuelle Schwere der Erkrankung von besonderer Bedeutung sein. Seit Beginn der Studie hatte sich bei 26% der Mütter mit Epilepsie die Erkrankung zurückgebildet (keine Anfälle in den letzten zwei Jahren, keine AE-Einnahme). Mütter mit weiterhin aktiver Epilepsie waren in verschiedener Hinsicht (z.B. in der Lebensqualität) belasteter als die Mütter der Kontrollgruppe und dies besonders dann, wenn die Anfälle schon in ihrer Kindheit begonnen hatten und/oder sie jetzt noch unter schweren oder belastenden Anfällen litten [20].

Wir waren daher überrascht, in den Selbstberichten der Jugendlichen aus Familien mit epilepsiekranker Mutter *keine* Unterschiede zu denen der Kontrollgruppe zu finden, auch nicht in der Teilgruppe von Jugendlichen, deren Mütter derzeit noch an Anfällen litten. Das Selbstwertgefühl der Jugendlichen, ihre Überzeugung, kompetent zu sein, ihre Einstellung zum eigenen Körper sowie ihre Überzeugung, das eigene Leben steuern zu können, waren in allen Gruppen und Teilgruppen vergleichbar. Jugendliche,

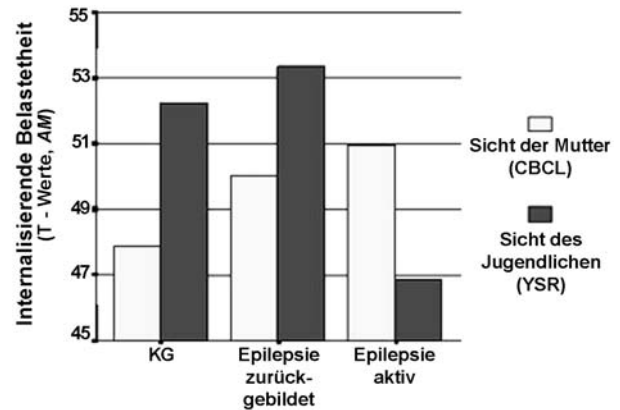


Abb. 3 Internalisierende psychische Belastetheit von Jugendlichen der Epilepsie- und Kontrollgruppe aus Sicht der Jugendlichen und ihrer Mütter

deren Mütter noch immer unter einer aktiven Epilepsie litten, berichteten sogar über *geringere* internalisierende Belastetheit (Ängste, sozialer Rückzug, Depression) als die Kontrollgruppe; dagegen berichteten die Jugendlichen, bei deren Müttern sich die Epilepsie zurückgebildet hatte, über die höchsten psychischen Belastungen. Die Mütter hingegen beurteilten die psychische Befindlichkeit ihrer Kinder anders als diese selbst. Die Mütter der Kontrollgruppe hielten ihre jugendlichen Kinder für am wenigsten belastet, die Mütter mit aktiver Epilepsie hingegen für am stärksten belastet (Abb. 3). Wir vermuteten, dass die Jugendlichen der Epilepsiegruppe nicht tatsächlich psychisch stabiler waren als andere Jugendliche. Möglicherweise spielten sie ihre eigenen psychischen Probleme etwas herunter, um Belastungen ihrer Mütter und der Familie zu kompensieren.

Für eine solche Kompensationshypothese spricht auch, dass die Jugendlichen der Epilepsiegruppe angaben, dass sie ihre Mütter lebenspraktisch und emotional stärker unterstützen müssten. Eine solche erforderliche Unterstützung berichteten die Jugendlichen umso häufiger, je schwerer die Anfälle der Mutter waren (Abb. 4) und je früher die Epilepsie der Mutter begonnen hatte (Abb. 5). Die Jugendlichen der Epilepsie-Gruppe, und hier ganz besonders die Mädchen, hatten außerdem das Gefühl, dass ihre Väter emotional vereinnahmender sowie ihnen gegenüber sorgenvoller und ängstlicher waren. Vielleicht übernehmen einige Mädchen aus den Epilepsie-Familien gegenüber den Vätern Rollenaufgaben, die unter anderen Umständen von der Partnerin des Vaters abgedeckt werden. Insgesamt allerdings bewerteten die Jugendlichen der Epilepsie-Gruppe die Beziehung zu ihren Eltern in vielen anderen wichtigen Bereichen ähnlich wie die Jugendlichen der Kontrollgruppe. Sie fühlten sich genauso geliebt, berich-

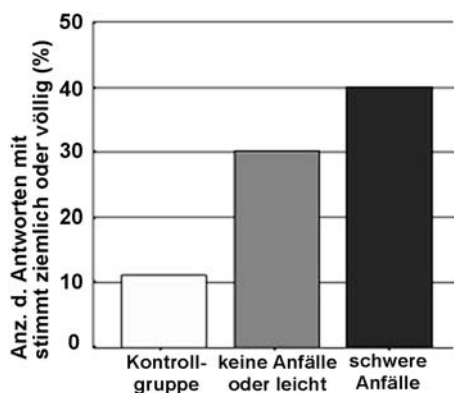


Abb. 4 Zustimmung von Jugendlichen auf die Frage: „Meine Mutter hat oft meine Hilfe gebraucht“ (Elternbildfragebogen) unterteilt nach Schwere der Anfälle der Mutter (National Hospital Seizure Severity Scale)

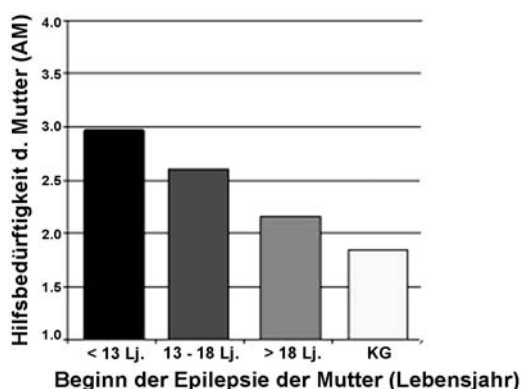


Abb. 5 Beginn der Epilepsie (Lj.=Lebensjahr) und lebenspraktische sowie emotionale Hilfsbedürftigkeit der Mutter aus Sicht ihrer jugendlichen Kinder (Elternbildfragebogen)

teten von ähnlichen Entscheidungsspielräumen und von ähnlichen Strafen und Konflikten mit den Eltern.

Zusammenfassung und Interpretation: Epilepsie der Mutter – ein Risiko?

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse unserer Längsschnittstudie dafür, dass die Einnahme von Antiepileptika während der Schwangerschaft dauerhaft niedrigere Intelligenzleistungen der Kinder zur Folge haben kann. Allerdings erreichten die Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft nur ein einziges Antiepileptikum einnahmen, im Jugendalter einen nur wenig geringeren Intelligenzquotienten als die Kinder der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Befunden anderer metho-

disch ausreichend abgesicherter Studien (im Überblick [18]). Nach Kombinationstherapien jedoch fanden wir ein etwa sechsfach erhöhtes Risiko für eine Intelligenzminderung der Kinder. Problematisch waren in unserer Studie Kombinationstherapien mit einer hohen Dosierung und/oder mit Primidon bzw. Valproin. Wir empfehlen daher Frauen mit Kinderwunsch, mit ihrem Arzt möglichst im Vorfeld einer Schwangerschaft nach Alternativen für solche Therapien zu suchen. Eine Schwangerschaft ohne eine medikamentöse Behandlung der Epilepsie ist jedoch aus unserer Sicht in aller Regel keine Lösung des Problems. Wir halten es für dringend geboten, das mögliche Risiko von Antiepileptika, vor- und nachgeburtlich das Gehirn eines Kindes zu schädigen [7, 9], bereits bei der Behandlungsplanung zu berücksichtigen. Zu neueren AE liegen bisher noch keine Erkenntnisse vor. Sie sollten in Zukunft ebenfalls auf mögliche Spätwirkungen geprüft werden.

Bei generalisierten Anfällen während der Schwangerschaft konnten wir keine langfristig negativen Auswirkungen auf die Intelligenzentwicklung der Kinder nachweisen. Jedoch war die Anfallsfrequenz der Frauen aus unserer Studie mit maximal zwei generalisierten Anfällen während der Schwangerschaft relativ gering. Auch hier fehlen Längsschnittstudien, die präziser als bisher mögliche Auswirkungen von Anfällen während der Schwangerschaft auf die Entwicklung der Kinder untersuchen.

Für die langfristige Intelligenzentwicklung der Kinder aus unserer Studie war die familiäre Situation mindestens genauso wichtig, wie es die vorgeburtlichen Bedingungen waren. Unsere Studie liefert, wie auch Studien zu anderen frühen Risiken, Belege dafür, dass ein fördernder familiärer Rahmen langfristig mögliche negative Auswirkungen von frühen biologischen Risiken für die Intelligenzentwicklung auffangen und ausgleichen kann (im Überblick [13]). Fehlen aber diese häuslichen Ressourcen bei Kindern mit gehäuften pränatalen Risiken (z. B. Anfälle und AE-Kombinationstherapie), dann sind intellektuelle Defizite deutlich häufiger zu erwarten. Daher sollten aus unserer Sicht besonders bei diesen Kindern und ihren Familien professionelle Beratung und Förderung frühzeitig und langfristig ansetzen.

Erfreulicherweise unterschieden sich die Jugendlichen der Epilepsie-Gruppe in ihrer Selbstwahrnehmung nicht von den anderen Jugendlichen. Auch wenn sie ihre Eltern stärker unterstützen mussten als andere Jugendliche und wenn sie anscheinend die Tendenz hatten, eigene psychische Probleme herunterzuspielen, sehen wir derzeit keinen Grund zu befürchten, dass bei ihnen ernsthaftere psychische Störungen im Jugendalter häufiger auftreten. Eine wichtige offene Forschungsfrage ist in diesem Zusammenhang, wie die Jugendlichen aus den Familien

mit einer epilepsiekranken Mutter die anstehenden Entwicklungsaufgaben der späten Adoleszenz und des Erwachsenenalters, z. B. der Gründung einer ei-

genen Familie, bewältigen. Hier könnten, ähnlich wie bei anderen familiären Belastungen [10], zeitlich versetzt Schwierigkeiten auftreten.

Literatur

1. Caldwell BM, Bradley RH (1980) HOME-Scale: Home observation of the environment. University of Kansas, Kansas
2. Dessens AB, Boer K, Koppe JG, Poll NE van de, Cohen-Kettenis PT (1994) Studies on long-lasting consequences of prenatal exposure to anticonvulsant drugs. *Acta Paediatrica* 404:54–64
3. Döpfner M, Berner W, Lehmkuhl G (1994) Forschungsergebnisse zur deutschen Fassung der Youth Self-Report (YSR). Handbuch. Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik (KJFD), Köln
4. Döpfner M, Plück J, Berner W (1994) Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen. Forschungsergebnisse zur deutschen Fassung der Child Behavior Checklist (CBCL/4–18). Handbuch. Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik (KJFD), Köln
5. Gaily E, Kantola-Scorsa E, Granstrom ML (1990) Specific cognitive dysfunction in children with epileptic mothers. *Dev Med Child Neurol* 32: 403–414
6. Gaily E, Kantola-Scorsa E, Hiilesmaa VK et al (2004) Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 62:28–32
7. Ikonomidou C, Bittigau P, Koch C et al (2001) Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain. *Biochem Pharmacol* 62:401–405
8. Janz D (1978) Zum Problem der teratogenen Wirkung von Antiepileptika. *AMI-Berichte* 33–35
9. Koch S (1993) Antiepileptika während der Schwangerschaft. Auswirkungen einer antiepileptischen Therapie auf das in utero exponierte Kind (Habilitation). Rudolf-Virchow-Klinikum der Freien Universität Berlin
10. Lehmkuhl G, Lehmkuhl U (1997) Scheidung – Trennung – Kindeswohl. Deutscher Studien Verlag, Weinheim
11. Lösche G, Steinhausen HC, Koch S, Helge H (1994) The psychological development of children of epileptic parents. II. The differential impact of intrauterine exposure to anticonvulsant drugs and further influential factors. *Acta Paediatrica* 83:961–966
12. O'Donoghue MF, Duncan JS, Sander JWAS (1996) The National Hospital Seizure Severity Scale: a further development of the Chalfont Seizure Severity Scale. *Epilepsia* 37:563–571
13. Rauh H (2002) Vorgeburtliche Entwicklung und Frühe Kindheit. In: Oerter R, Montada L (Hrsg) *Entwicklungspsychologie*. Beltz, Weinheim, S 131–208
14. Steinhausen HC, Lösche G, Koch S, Helge H (1994) The psychological development of children of epileptic parents. I. Study design and comparative findings. *Acta Paediatr* 83: 955–960
15. Steinlein O (1999) Die Genetik der idiopathischen Epilepsie. *Deutsches Ärzteblatt* 96:42–48
16. Tewes U (1985) HAWIK-R. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder. Revision 1983. Handbuch. Huber, Bern
17. Tewes U (1991) Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision. Huber, Bern
18. Titze K (2004) Epilepsie der Mutter – ein Risiko? Intelligenz, Selbstkonzept und Elternbeziehung von heranwachsenden Kindern epilepsiekranker Frauen. Dr Kovac, Hamburg
19. Titze K, Koch S, Lehmkuhl U, Rauh H (2001) Psychische und familiäre Belastungen bei Kindern von Müttern mit Epilepsie. *Kindheit und Entwicklung* 10:114–123
20. Titze K, Koch S, Lehmkuhl U, Rauh H (2001) Soziefamiliäre und epilepsiespezifische Belastungen von Frauen mit Epilepsie. *Nervenarzt* 72:529–534
21. Titze K, Wollenweber S, Nell V, Lehmkuhl U (2005) Elternbeziehung aus Sicht von Kindern, Jugendlichen und Klinikern. Entwicklung und klinische Validierung des Elternbild-Fragebogens (EBF-KJ). *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 54:126–143
22. Wolf P (1996) Der Blutspiegel. Antiepileptika haben keinen therapeutischen Bereich. *Einfälle* 15:17–23
23. Yerby MS, Collins SD (1997) Pregnancy and the mother. In: Engel J, Pedley TA (eds) *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 2027–2035