

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Allgemeine Pädiatrie -
Direktor: Prof. Dr. med. H. Omran

**LEITLINIENERSTELLUNG BEI FETALEN
ALKOHOLSPEKTRUMSTÖRUNGEN**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Ettemeyer, Johanna
aus Hamburg
2020

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. F. U. Müller

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. soz. J. Weglage

2. Berichterstatter: Univ.- Prof. Dr. med. J. Roth

Tag der mündlichen Prüfung: 28.10.2020

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Direktor: Prof. Dr. med. H. Omran -
Referent: Prof. Dr. med. Dr. rer. soz. J. Weglage
Korreferent: Univ.- Prof. Dr. med. J. Roth

ZUSAMMENFASSUNG

Leitlinienerstellung bei fetalen Alkoholspektrumstörungen

Ettemeyer, Johanna

In der vorliegenden Arbeit wurden die Leitlinienprozesse der FASD-Diagnostik untersucht. Ziel war es, diese Prozesse zu analysieren, sie in einen historischen Kontext zu setzen und schließlich Limitierungen, aber auch Möglichkeiten der Optimierung für die Zukunft vorzustellen.

Verantwortlich für die Vielzahl an Diagnosesystemen sind die vielen variablen Parameter, bestehende offene Fragestellungen sowie insgesamt die Komplexität des Themas FASD. Bis heute liegt der Fokus der Diagnostik eher auf den äußerlichen Veränderungen, anstatt auf den neuropsychologischen Auffälligkeiten, obwohl diese im Alltag die größere Relevanz haben. Viele Diagnosesysteme orientieren sich weiterhin an den seit Beginn der FAS(D)-Forschung bestehenden klassischen Schlüsselkategorien: Alkoholkonsum in der Schwangerschaft, Wachstumsauffälligkeiten, faziale Veränderungen und ZNS-Veränderungen.

In Zukunft sollte der Fokus vermehrt auf die ZNS-Veränderungen gerichtet werden. Hilfreich hierfür ist die weitere Forschung an möglichen spezifischen neuropsychologischen Profilen, die Forschung an zuverlässigen Nachweismarkern für eine erfolgte intrauterine Alkoholexposition und ein gesteigertes Verständnis im Bereich der Kausalzusammenhänge zwischen einer Alkoholexposition in der Schwangerschaft und möglichen Veränderungen. Insgesamt ist eine Einigung auf international allgemeingültige Diagnosekriterien anzustreben.

Tag der mündlichen Prüfung: 28.10.2020

ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich diese Dissertation mit dem Titel:

Leitlinienerstellung bei fetalen Alkoholspektrumstörungen

in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Universitätsklinikum Münster

unter der Anleitung von
Prof. Dr. med. Dr. rer. soz. J. Weglage

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Münster, 19.07.2020

Johanna Ettemeyer

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	5
Abkürzungen	10
1 Einleitung	12
2 Erläuterung der Fragestellungen und Zielsetzung dieser Arbeit	14
3 Material und Methoden	17
3.1 Gliederung und Struktur dieser Arbeit	17
3.2 Literaturrecherche	19
3.2.1 Methode der systematischen Suche	19
3.2.2 Schneeballmethode	20
3.2.3 Internetrecherche	21
3.2.4 Zugang zu Material und Literatur	22
3.2.5 Auswahl und Evaluation der Literatur	23
3.2.6 Limitierungen der Recherche und der Beschaffung der Literatur	24
3.2.7 Material und Methode der einzelnen Arbeitsabschnitte	24
4 Überblick über die fetale Alkoholspektrumstörung (FASD)	30
4.1 FASD – Definition	30
4.2 FASD-typische Veränderungen	30
4.2.1 Kategorie 1: Wachstumsveränderungen	31
4.2.2 Kategorie 2: Kraniofaziale Veränderungen	31
4.2.3 Kategorie 3: ZNS-Veränderungen	32
4.2.4 Begleiterkrankungen der FASD	32
4.3 Die Einteilung der FASD	33
4.3.1 Das fetale Alkoholsyndrom – FAS	33
4.3.2 Das partielle fetale Alkoholsyndrom – pFAS	34
4.3.3 Die alkoholbedingte zentralnervöse Störung – ARND	34
4.3.4 Die alkoholbedingten Geburtsschäden – ARBD	34

4.4	Prävalenz der FASD.....	35
4.5	Ätiologie und Risikofaktoren der FASD	36
4.6	Therapieansätze und Hilfsmaßnahmen der FASD	37
4.7	Differentialdiagnosen der FASD	38
4.8	Weitere relevante Begriffe	39
5	Überblick über Alkoholkonsum während der Schwangerschaft	41
6	Überblick über die Erstellung eines Diagnosesystems	42
6.1	Definition Diagnose	42
6.2	Stellung einer Diagnose	43
6.3	Unterstützung der Diagnostik durch ein System.....	44
6.3.1	Anforderungen an ein Diagnosesystem.....	45
6.3.2	Entwicklung eines unterstützenden Systems.....	47
7	Vor- und Nachteile der Diagnostik der FASD.....	49
7.1	Nachteile der FASD-Diagnostik.....	49
7.2	Vorteile der FASD-Diagnostik.....	50
7.3	Zwischenergebnis – Betrachtung der Vor- und Nachteile der FASD-Diagnostik	52
8	Historische Entwicklung FAS(D)-Diagnostik	54
8.1	Erste Schritte auf dem Weg der Entdeckung des fetalen Alkoholsyndroms	54
8.2	Die Entdeckung des fetalen Alkoholsyndroms	56
8.3	Die weitere Entwicklung der FAS-Diagnostik – Wissenszuwachs	59
8.3.1	Die Entwicklung im Ausland.....	59
8.3.2	Die Entwicklung in Deutschland.....	63
8.4	Zwischenergebnis – Historischer Verlauf und erste diagnostische Aspekte	68
9	Verschiedene Systeme der FAS(D)-Diagnostik	70
9.1	Die diagnostischen Säulen	71
9.2	Die IOM-Kriterien (1996)	72

9.3	Der 4-Digit Diagnostic Code (1997, 1999, 2004)	76
9.4	Die CDC-Kriterien (2004)	82
9.5	Die Hoyme-Kriterien (2005 und 2016)	85
9.5.1	Die Hoyme-Kriterien (Januar 2005)	85
9.5.2	Das Update der Hoyme-Kriterien (2016)	89
9.6	Kanadische Leitlinien (2005 und 2015)	93
9.6.1	Erste kanadische Leitlinie (März 2005)	93
9.6.2	Update der kanadischen Leitlinie (2015)	96
9.7	Australische Leitlinie (2016)	98
10	Leitlinienentwicklung in Deutschland, allgemein und Ablauf bei FAS(D)	101
10.1	Definition einer Leitlinie	101
10.2	Entwicklung einer Leitlinie	101
10.3	Erste Entwicklungsphase	102
10.3.1	Allgemeiner Ablauf der ersten Entwicklungsphase	102
10.3.2	Erste Phase der FAS-Leitlinienentwicklung	103
10.4	Zweite Entwicklungsphase	107
10.4.1	Allgemeiner Ablauf der zweiten Entwicklungsphase	107
10.4.2	Zweite Phase der FAS-Leitlinienentwicklung	109
10.5	Dritte Entwicklungsphase	111
10.5.1	Allgemeiner Ablauf der dritten Entwicklungsphase	111
10.5.2	Dritte Phase der FAS-Leitlinienentwicklung	112
10.6	Vierte Entwicklungsphase	113
10.6.1	Allgemeiner Ablauf der vierten Entwicklungsphase	113
10.6.2	Vierte Phase der FAS-Leitlinienentwicklung	113
10.7	Fünfte Entwicklungsphase	114
10.7.1	Allgemeiner Ablauf der fünften Entwicklungsphase	114
10.7.2	Fünfte Phase der FAS-Leitlinienentwicklung	114

10.8	Erstellung der FASD-Leitlinie	115
10.9	Ergebnis der FASD-Leitlinienerstellung.....	115
11	Vergleich der Diagnosesysteme	118
11.1	Vergleichende Darstellung der Diagnosesysteme.....	118
11.2	Zwischenergebnis – Vergleich der Diagnosesysteme	122
12	Stand der FASD-Diagnostik.....	124
12.1	Aktuelle Entwicklung der Diagnostik in Deutschland und im Ausland	124
12.1.1	Studie zum Thema FASD-Diagnostik aus Deutschland.....	124
12.1.2	Kanadische Einschätzung der Situation der FASD-Diagnostik.....	125
12.1.3	Reaktion auf Update der kanadischen Leitlinie von 2015	126
12.2	Aufnahme von ND-PAE in das DSM-V.....	128
12.3	Methoden zum Nachweis einer pränatalen Alkoholexposition	131
12.3.1	Biomarker	131
12.3.2	Epigenetische Marker	132
13	Zusätzliche Herausforderungen der FASD-Diagnostik	134
13.1	Kenntnisstand bezüglich der FASD bei Fachpersonal	134
13.2	Vorurteile gegenüber FASD	134
13.3	FASD-Symptome in verschiedenen Altersstufen	135
13.4	Polydrug-Konsum.....	136
14	Aspekte zur Unterstützung der FASD-Diagnostik.....	138
14.1	Prävention, Screening und Aufklärungsarbeit	138
14.2	Unterstützung der Diagnostik durch technische Hilfsmittel.....	140
15	Diskussion der zentralen Fragestellung dieser Arbeit.....	141
15.1	Variable Parameter der FASD-Diagnostik.....	141
15.1.1	Merkmal „Alkoholkonsum“	141
15.1.2	Merkmal „kraniofaziale Veränderungen“	144
15.1.3	Merkmal „Wachstumsveränderungen“	145

15.1.4	Merkmal „ZNS-Veränderungen“	147
15.1.5	Untergruppen der FASD	151
15.1.6	Darstellungsform – Beispiel eines neuen Algorithmus.....	156
15.2	Ergänzende Maßnahmen zur Förderung der FASD-Diagnostik.....	158
15.2.1	Erweiterung des Kenntnisstands	158
15.2.2	Einführung von Screening-Untersuchungen	158
15.2.3	Einsatz technischer Hilfsmittel	159
15.2.4	Spezifische Datenerhebung.....	159
15.3	Zwischenergebnis – Wesentliche Aspekte der zentralen Fragestellung	161
16	Ergebnisse dieser Dissertation und Perspektiven der FASD-Diagnostik	163
17	Abbildungsverzeichnis	167
18	Tabellenverzeichnis	168
19	Literatur	169
20	Danksagung.....	188
21	Lebenslauf	189
22	Anhang	I
22.1	Differentialdiagnosen (Einteilung nach Auslöser) [99].....	I
22.2	Differentialdiagnosen (Einteilung nach Symptom) [95, 99].....	I
22.3	4-Digit Diagnostic Code.....	IV
22.4	AUDIT-C-Test	VIII
22.4.1	Fragebogen	VIII
22.4.2	Auswertung AUDIT-C-Test.....	VIII
22.5	Tabellarischer Überblick über historische Aspekte von FASD/FAS	IX
22.6	Strukturierte Konsensustechniken	XII
22.7	Oxfordkriterien zur Evidenzbewertung (2009)	XIII

Abkürzungen

4DDC	4-Digit Diagnostic Code
ADHS	Attention Deficit Hyperactivity Syndrome / Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
AE	Alcohol Exposed / Alkoholexposition
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
App	Applikation
ARBD	Alcohol-Related Birth Defects / Alkoholbedingte Geburtsschäden
ARND	Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorder / Alkoholbedingte zentralnervöse Störungen
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUDIT-C	Alcohol Use Disorder Identification – Consumption
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CDC	Centre of Disease Control
CDT	Carbohydrat-defizientes Transferrin
DELBI	Deutsches Leitlinienbewertungsinstrument
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health number 5 / Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen (5. Edition)
EBV	Epstein-Barr-Virus
Et al.	et alii - und andere
Etc.	et cetera
EtG	Ethylglycuronid
EtS	Ethylsulfat
FAE	fetal alcohol effects / fetale Alkoholeffekte
FAEE	Fettsäureethylester
FAS	Fetales Alkoholsyndrom

FASD	Fetal Alcohol Spectrum Disorders / Fetale Alkoholspektrumstörungen
FAS DPN	Fetal Alcohol Syndrome Diagnostic & Prevention Network
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HIV	Human Immunodeficiency Virus / Humanes Immundefizienz-Virus
ICD-10	International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems 10 / Internationale statistische Klassifikation und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10 (gültig seit 2016)
Inkl.	Inklusive
IOM	Institute of Medicine, USA
IQ	Intelligenzquotient
Kap.	Kapitel
LoE	Level of Evidence
MCV	mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen
Mind.	Mindestens
MRT	Magnetresonanztomographie
ND/AE	Neurobehavioral Disorder / Alcohol Exposed
ND-PAE	Neurobehavioral Disorder with Prenatal Alcohol Exposure
NIAAA	National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism
P.	Perzentile
PAE	Prenatal Alcohol Exposure / Pränatale Alkoholexposition
PEA	Prenatal Exposure to Alcohol / Pränatale Alkoholexposition
pFAS	partiell fetales Alkoholsyndrom
PICO	Patient, Intervention, Comparison, Outcome-Schema
PFL	Palpebral fissure length – Lidspalten-Länge
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standard deviation / Standardabweichung
SE/AE	Static Encephalopathy / Alcohol Exposed
SGA	Small for gestational Age
SNRI	Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
USA	United States of America
V. a.	Vor allem
Z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Die fetale Alkoholspektrumstörung (fetal alcohol spectrum disorder - FASD) ist ein Überbegriff für eine Gruppe von Veränderungen, die durch eine intrauterine Alkoholexposition während der Schwangerschaft beim Kind entstehen können (siehe Kap. 4) [30, 95]. Sie umfasst auch das fetale Alkoholsyndrom (FAS), das das Vollbild solcher durch Alkohol entstandenen Auffälligkeiten darstellt (siehe Kap. 4.3.1) [95]. Schätzungen zufolge liegt bei ungefähr 1 % der Menschen in Deutschland eine fetale Alkoholspektrumstörung vor (siehe Kap. 4.4) [97, 154]. Die Diagnostik spielt dabei eine wesentliche Rolle, um den Betroffenen eine adäquate Hilfe bieten und ihre Lebensqualität erhöhen zu können (siehe Kap. 7) [75, 95]. Diese möglichen positiven Konsequenzen einer zutreffenden FASD-Diagnosestellung durch ein effektives und effizientes Diagnosesystem verdeutlichen die Relevanz des Themas dieser Dissertation.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, einzelne Aspekte zur Optimierung der FASD-Diagnostik zu identifizieren und anschließend Modelle zur Weiterentwicklung der Diagnostik darzustellen sowie andererseits Limitierungen der Diagnostik aufzuzeigen (siehe Kap. 13, 14, 15, 16). Die ausführliche Erläuterung der beiden vorbereitenden und der zentralen Fragestellungen und der damit verbundenen Zielsetzung dieser Dissertation findet sich im folgenden Kapitel (siehe Kap. 2). Im daran anschließenden Kapitel werden die für die Erstellung dieser Arbeit verwendeten Materialien und Methoden dargelegt (siehe Kap. 3).

Um ein Grundverständnis der Thematik zu schaffen, wird zunächst ein Überblick über die Themen fetale Alkoholspektrumstörung (siehe Kap. 4), Alkoholkonsum während der Schwangerschaft (siehe Kap. 5) und über die Erstellung eines Diagnosesystems (siehe Kap. 6) gegeben.

Anschließend erfolgt, bezugnehmend auf die erste wesentliche Fragestellung dieser Arbeit (siehe Kap. 2), eine kurze Erörterung, ob die Stellung einer FASD-Diagnose mit Hilfe eines Diagnosesystems überhaupt relevant erscheint (siehe Kap. 7).

In einem weiteren Abschnitt wird die Auseinandersetzung mit der zweiten wesentlichen Fragestellung dieser Arbeit (siehe Kap. 2) beschrieben. Diese beinhaltet die historische Darstellung der Entwicklung der FASD-Diagnostik seit der Entdeckung

der Symptomatik (siehe Kap. 8). Die in der Geschichte der FASD-Diagnostik bedeutendsten Diagnosesysteme werden vorgestellt (siehe Kap. 9) und nach der Erläuterung des Prozesses der FASD-Leitlinienerstellung in Deutschland (siehe Kap. 10) miteinander verglichen (siehe Kap. 11). Ebenfalls erfolgt eine Darstellung des aktuellen wissenschaftlichen Forschungsstands zum Thema FASD-Diagnostik (siehe Kap. 12). Ergänzend wird zudem kurz auf weitere wesentliche Herausforderungen (siehe Kap. 13) und zusätzliche Möglichkeiten der Unterstützung der Diagnostik (siehe Kap. 14), jeweils abgesehen von den vorliegenden Diagnosesystemen, eingegangen. Insgesamt gelingt es so, die internationalen Leitlinienprozesse in einen historischen Kontext zu setzen und mit Hilfe der Darstellung des aktuellen Forschungsstands ein erweitertes Verständnis für die FASD-Diagnostik zu erlangen.

Schließlich werden, zur Beantwortung der zentralen Fragestellung (siehe Kap. 2), die Limitierungen aber auch mögliche Lösungsansätze diskutiert, die zukünftig zu einer Verbesserung der FASD-Diagnostik beitragen können (siehe Kap. 15). Unter anderem wird ein Algorithmus vorgestellt, mit Hilfe dessen die Zuordnung zu einer diagnostischen Gruppe erleichtert werden kann (siehe Kap. 15.1.6).

Abschließend erfolgen die Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Arbeit und die Darstellung möglicher Perspektiven für die Zukunft der FASD-Diagnostik (siehe Kap.16).

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Dissertation auf die Nennung jeweils aller Geschlechtsformen verzichtet. Gemeint sind jedoch stets alle Geschlechter. Der Verzicht impliziert keine Benachteiligung, sondern ist als sprachliche Vereinfachung zu verstehen.

2 Erläuterung der Fragestellungen und Zielsetzung dieser Arbeit

In diesem Kapitel werden die Fragestellungen und die damit verbundene Zielsetzung dieser Arbeit erläutert. Hierzu erscheint es ebenfalls notwendig, eine Abgrenzung zu ähnlichen Themenbereichen zu formulieren.

Die zentrale Frage, die in dieser Arbeit beantwortet werden soll, lautet: Welche Möglichkeiten der Optimierung der FASD-Diagnostik, insbesondere mithilfe eines Diagnosesystems, bestehen und wo existieren Limitierungen der Weiterentwicklung? Als Ausgangspunkt hierzu dienen die deutsche FASD-S3-Leitlinie von 2016 [95] sowie ihr Vorgänger, die FAS-S3-Leitlinie aus dem Jahr 2012 [92] (siehe Kap. 3). Um eine Optimierung zu erreichen ist es deshalb notwendig, einzelne konkrete Ansatzpunkte zu identifizieren, deren Veränderung zu einer Optimierung der Diagnostik beitragen kann (siehe Kap.15.1). Ergänzend hierzu erfolgt eine kurze Betrachtung möglicher weiterer Maßnahmen, die zusätzlich, das heißt abgesehen vom eigentlichen Diagnosesystem, einen positiven Effekt auf die FASD-Diagnostik haben können (siehe Kap.15.2).

Zur Beantwortung dieser zentralen Fragestellung der vorliegenden Arbeit ergeben sich vorbereitend zwei weitere wesentliche Fragestellungen (siehe Abbildung 1, S. 15).

Zunächst ist zu beantworten, ob die Stellung einer FASD-Diagnose mit Hilfe eines Diagnosesystems überhaupt relevant und notwendig erscheint (siehe Kap. 7). Auf diesem Weg erfolgt zugleich eine Überprüfung der grundlegenden Relevanz des Themas dieser Arbeit.

Anschließend ist zur Identifikation möglicher Ansatzpunkte der Optimierung die Frage zu beantworten, wie sich die historische Entwicklung der diagnostischen Kriterien bis zum aktuellen Zeitpunkt darstellte (siehe Kap. 8, 9, 10, 11, 12). Das Ziel dieser historischen Analyse ist es, ein erweitertes Verständnis hinsichtlich des aktuellen Stands der FASD-Diagnostik zu schaffen. Ergänzend werden hierfür die folgenden Fragestellungen beantwortet: Welche wesentlichen Diagnosesysteme entstanden im historischen Verlauf und welche bestehen aktuell (siehe Kap. 8 und 9)? Wie stellte sich die Entstehung der deutschen Leitlinie dar (siehe Kap. 10)? Welche Unterschiede und welche Ähnlichkeiten weisen die verschiedenen Diagnosesysteme auf (siehe

Kap. 11)? Wie zeigt sich der aktuelle Stand der Forschung zum Thema FASD-Diagnostik aus (siehe Kap. 12)?

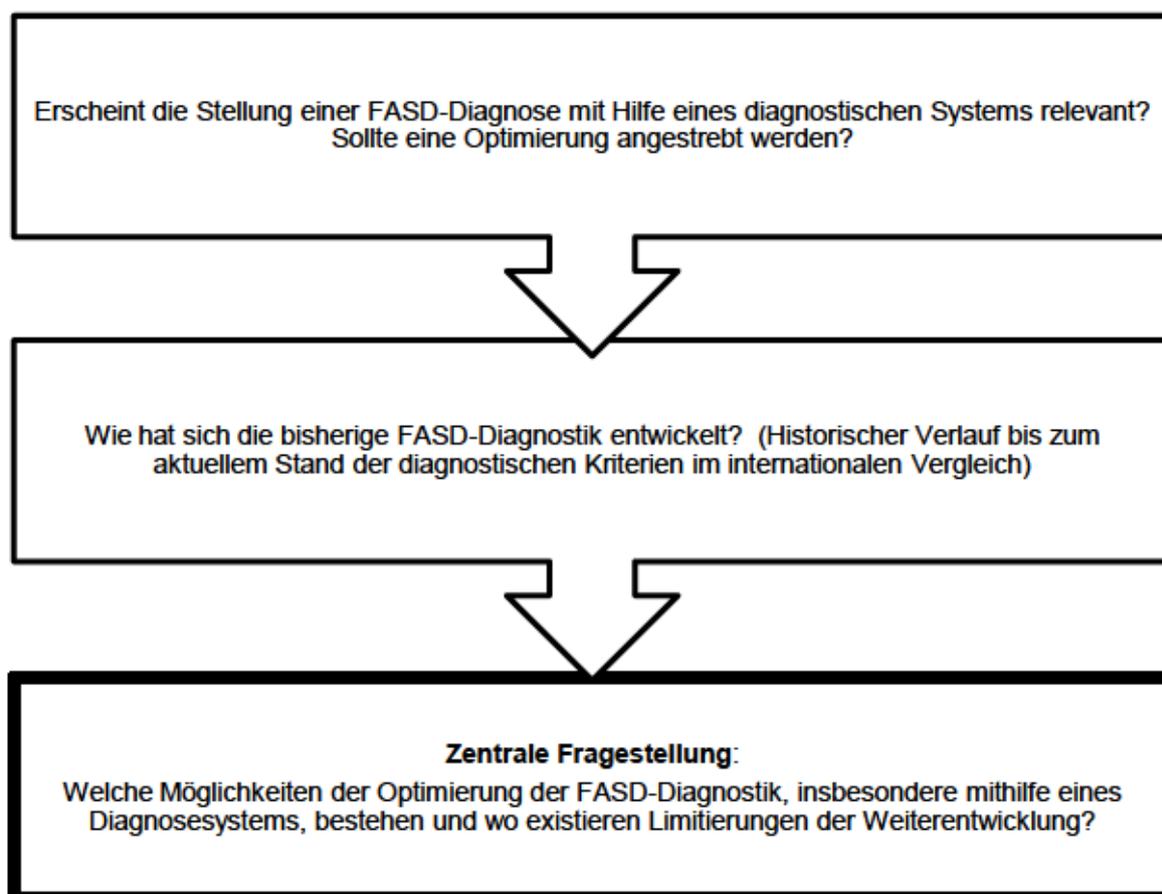


Abbildung 1 Vereinfachte Darstellung der Fragestellungen dieser Arbeit

Bezugnehmend auf die definierten Fragestellungen und zur Förderung der Nachvollziehbarkeit der Gliederung finden sich in dieser Arbeit außerdem verschiedene Zwischenergebnisse (siehe Kap. 7.3, 8.4, 11.2, 15.3), bevor abschließend eine Zusammenfassung der Ergebnisse und ein Ausblick in die Zukunft gegeben werden (siehe Kap.16).

Die konkrete Definition der Fragestellung und des damit verbundenen Ziels dieser Arbeit umfasst ebenfalls die Abgrenzung des Themas zu ähnlichen Themenbereichen. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf den Handlungsempfehlungen, die den diagnostischen Prozess auf dem Weg zu einer FASD-Diagnose unterstützen sollen. Bei einer ganzheitlichen Betrachtung relevanter Faktoren, die einen Einfluss auf eine zielführende Diagnostik haben, lassen sich jedoch auch noch weitere Faktoren iden-

tifizieren, die einerseits den diagnostischen Prozess erschweren (siehe Kap. 13) und andererseits diesen Prozess fördern können (siehe Kap. 14). Aus Gründen der Vollständigkeit wird daher ein Überblick über diese zusätzlichen Faktoren gegeben und ihre Bedeutung auch in Kapitel 15.2 diskutiert.

Zusammenfassend besteht das Ziel dieser Arbeit darin, nach einer Prüfung der Notwendigkeit der Diagnosestellung ein größeres Verständnis für die historische Entwicklung der aktuellen Leitlinien herzustellen. In einem weiteren Schritt werden aus dieser Analyse Ansatzpunkte zur Optimierung identifiziert und in diesen Bereichen Vorschläge zur Umsetzung benannt sowie gleichzeitig auf die vorhandenen Schwierigkeiten der Optimierung des diagnostischen Prozesses im Rahmen von Diagnosesystemen hingewiesen.

3 Material und Methoden

Das folgende Kapitel gibt einen Überblick über die zur Anfertigung dieser Arbeit verwendeten Materialien und Methoden insbesondere in Bezug auf die Gliederung und auf wesentliche Aspekte der Literaturrecherche.

3.1 Gliederung und Struktur dieser Arbeit

Vor der Erarbeitung der detaillierten Struktur dieser Arbeit erfolgte zunächst eine allgemeine Einarbeitung in das Thema FAS(D) ausgehend von der deutschen FAS-S3-Leitlinie [92], da die FASD-S3-Leitlinie [95] zu diesem Zeitpunkt noch nicht veröffentlicht worden war.

Anschließend wurden die drei wesentlichen Fragestellungen, wie in Kapitel 2 beschrieben, formuliert (siehe Abbildung 1, S. 15). Ergänzend hierzu wurden, wie ebenfalls im vorherigen Kapitel dargestellt, weitere relevante Fragestellungen benannt.

Die festgelegte Reihenfolge der drei wesentlichen Fragestellungen spiegelt zugleich einen entscheidenden Aspekt der Gliederung dieser Arbeit wider. Zur Verdeutlichung der Struktur lässt sich die Arbeit in verschiedene Arbeitsabschnitte (A - D) einteilen (siehe Abbildung 2, S. 18). Teil A beinhaltet hierbei die Einleitung, die übergeordnete Erläuterung bezüglich der Fragestellung, Gliederung und der verwendeten Materialien und Methoden dieser Arbeit (siehe Kap. 1, 2, 3). In Teil B (siehe Kap. 4, 5, 6) wird zum Einstieg in die Thematik ein Überblick über wesentliche relevante Aspekte dieser Dissertation gegeben, während Teil C 1 - 3 (siehe Kap. 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15) sich jeweils mit der Beantwortung der wesentlichen Fragestellungen beschäftigt und somit zugleich den Hauptteil dieser Arbeit darstellt. Abschließend erfolgen in Teil D (siehe Kap. 16) eine Zusammenfassung der Ergebnisse und eine Benennung möglicher Perspektiven der FASD-Diagnostik.

Es ist anzumerken, dass diese Arbeit in ihrem Aufbau zum Teil von dem üblichen Aufbau einer Dissertation abweicht. So findet sich zu Beginn dieser Arbeit zwar ein Überblick über die FASD (siehe Kap. 4), über den Alkoholkonsum in der Schwangerschaft (siehe Kap. 5) und über die Entwicklung eines Diagnosesystems (siehe Kap. 6). Auf den aktuellen Stand der Forschung wird jedoch zunächst nicht im Detail eingegangen, da dieser als Resultat des historischen Prozesses anzusehen ist. Aus diesem Grund wird der aktuelle Stand der Forschung in Bezug auf die FASD-

Diagnostik erst nach der Darstellung des historischen Entwicklungsprozesses beschrieben (siehe Kap. 12). Die Darstellung dieser historischen Entwicklung wurde in Kapitel 2 als wesentlicher Punkt zur Beantwortung der übergeordneten Fragestellung nach Möglichkeiten der Optimierung der Diagnostik identifiziert. Das heißt, dass ein Abweichen von der üblichen Struktur in Kauf genommen wurde, um eine chronologische Nachvollziehbarkeit der Entwicklung der FASD-Diagnostik zu ermöglichen.

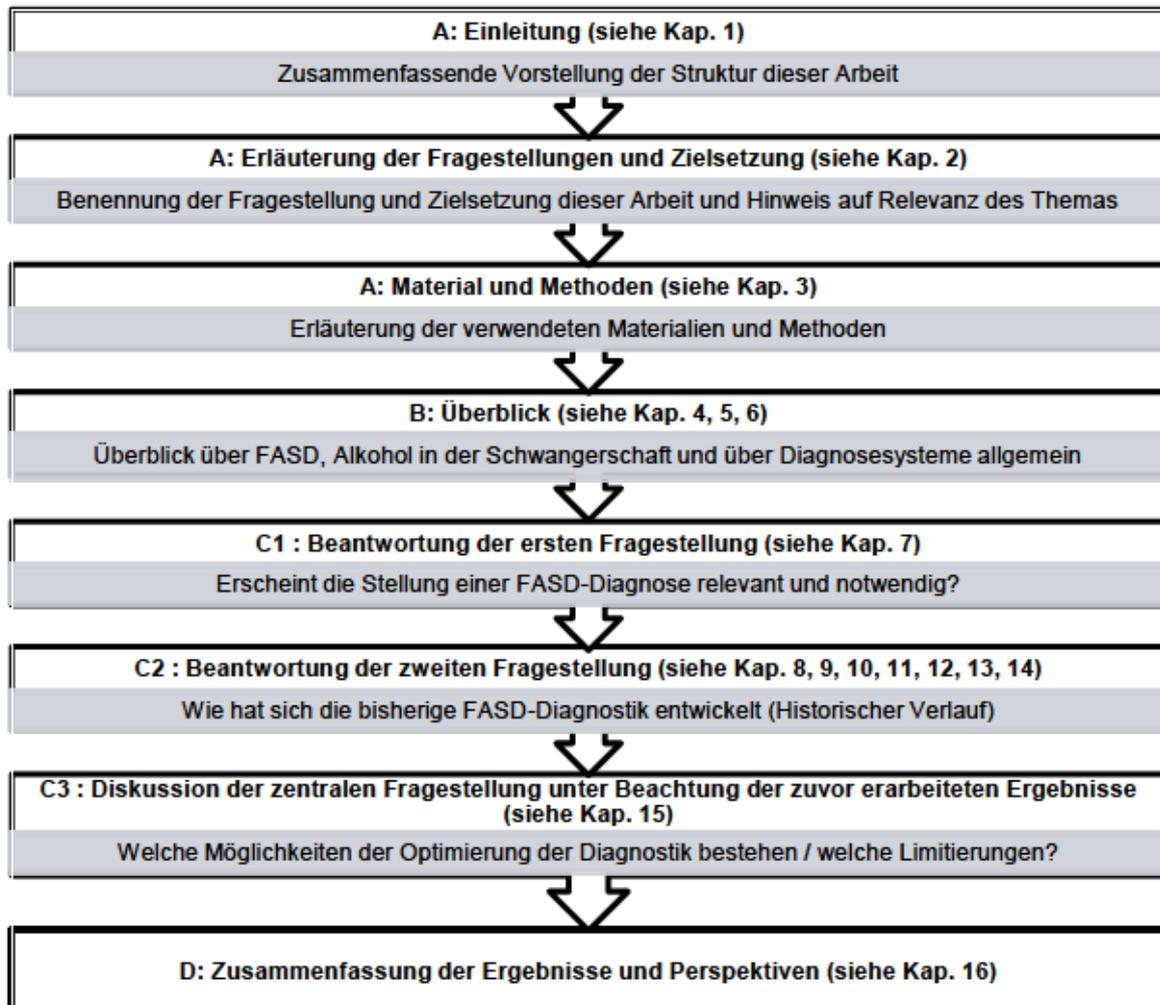


Abbildung 2 Übersicht über die Gliederung / Arbeitsabschnitte dieser Arbeit

3.2 Literaturrecherche

Anhand der zuvor in Kapitel 3.1 erläuterten Gliederung erfolgte die Erarbeitung der einzelnen Themenbereiche. Es bestand jeweils das Ziel, eine Antwort auf die dargestellten wesentlichen Fragestellungen (siehe Kap. 2) zu finden. Hierbei stellte die Literaturrecherche einen zentralen Schritt im Erarbeitungsprozess der Dissertation dar. Die Grundlage der Arbeit bildet eine Literaturrecherche, die insgesamt im Zeitraum vom 01. Oktober 2015 bis zum 30. September 2018 durchgeführt wurde. Das allgemeine Thema dieser Recherche lautete „*Leitlinienerstellung bei fetalen Alkoholspektrumstörungen*“. Das heißt, dass der Schwerpunkt dieser Arbeit und daher ebenfalls der Recherche, wie bereits dargestellt, auf dem Aspekt der Diagnostik der fetalen Alkoholspektrumstörungen mit Hilfe eines Diagnosesystems liegt.

Im Folgenden werden zunächst allgemein die verwendeten Methoden der Recherche beschrieben. Anschließend erfolgt eine Erläuterung hinsichtlich des Zugangs zur Literatur, der Auswahl dieser und der Limitierungen der Recherche, bevor im Einzelnen auf die verschiedenen Arbeitsabschnitte und die darin verwendeten Methoden eingegangen wird.

3.2.1 Methode der systematischen Suche

In diesem Abschnitt wird die Recherchemethode der systematischen Suche beschrieben. Das Ziel dieser Methode ist es, eine möglichst umfassende Recherche zu einem festgelegten Thema durchzuführen und zugleich treffsicher eine große Anzahl relevanter Quellen zu finden [36]. Ebenfalls erleichtert die systematische Suche im Nachhinein die Nachvollziehbarkeit des gesamten Rechercheprozesses [47].

Um dieses Ziel zu erreichen, wird zunächst anhand der Gliederung die Fragestellung des zu untersuchenden Themas benannt [36]. Im Anschluss daran werden entsprechend Suchbegriffe formuliert [36]. In einem weiteren Schritt erfolgt die Festlegung der für die Recherche verwendeten elektronischen Literatur-, Volltext- oder Faktendatenbanken oder Bibliothekskataloge (vergleiche Kap. 3.2.5), sodass zunächst eine überblickende Suche erfolgen kann, anhand derer dann konkrete Schlag- und Stichwörter definiert werden [36].

Anschließend gelingt durch die Modifikation des Recherchewegs, beispielsweise anhand von Operatoren zur Eingrenzung der Sprache, des Erscheinungsorts oder der Aktualität die Eingrenzung der Suche und damit gleichzeitig die Erhöhung der Treffergenauigkeit [36]. Zusätzlich können solche Operatoren beispielsweise dazu verwendet werden, verschiedene Schlagwörter miteinander zu verknüpfen [36].

Schließlich erfolgt die Sichtung der Literatur und Überprüfung dieser im Hinblick auf die Qualität und Relevanz (vergleiche Kap. 3.2.5) [36, 47]. Eventuell wird eine erneute Modifikation der Recherche notwendig [36, 47].

Ein wesentlicher Vorteil dieser Recherchemethode besteht darin, dass durch die im Vergleich zu anderen Methoden umfassendere Suche systematische Verzerrungen, sogenannte Bias, erkannt oder weitgehend vermieden werden können [36, 47]. Dieser Aspekt trägt dazu bei, dass die Recherchemethode und ihre Anwendung heute eine Grundlage bei der Erstellung evidenzbasierter Leitlinien bilden [47]. Außerdem ermöglicht diese Recherchemethode die Einbeziehung möglichst aktueller Literatur in den eigenen Erarbeitungsprozess [36, 47].

3.2.2 Schneeballmethode

Ergänzend zu der zuvor erläuterten systematischen Literaturrecherche besteht die Möglichkeit der sogenannten Schneeballmethode [56]. Das Vorgehen dieser Recherchemethode basiert auf der Kenntnis einer oder mehrerer als relevant befundener Dokumente [56]. Die in diesen Ausgangsquellen benannten Literaturhinweise werden anschließend im Hinblick sowohl auf ihre wissenschaftliche Qualität als auch auf die Relevanz für die Erarbeitung des eigenen wissenschaftlichen Themas überprüft [56]. Dieser Schritt kann jeweils erneut für jede weitere Stufe wiederholt werden [56]. Auf diese Weise ergibt sich das Prinzip einer zeitlich rückwärtsgerichteten Recherche [56].

Ein wesentlicher Nachteil einer alleinigen Anwendung dieser Literaturrecherchemethode besteht darin, dass jeweils ältere Dokumente gefunden werden [56]. Neues Wissen oder abweichende wissenschaftliche Ansätze werden bei dieser Recherchemethode also eventuell nicht mit einbezogen, sodass diese Recherchemethode insgesamt deutlich weniger umfassend erscheint als die systematische Recherche

und daher nicht als alleinige Recherchemethode zur Anfertigung wissenschaftlicher Arbeiten verwendet werden sollte [36, 56].

Andererseits kann bei der Darstellung einer historischen Entwicklung wissenschaftlicher Erkenntnisse diese Literaturrecherche eine hilfreiche Methode sein, um eben diesen Wissenszuwachs rückwärtsgerichtet nachzuvollziehen.

3.2.3 Internetrecherche

Die Recherche anhand von Schlagwörtern durch gängige Suchmaschinen im Internet und die mögliche daran anschließende Darstellung von Wissen auf Seiten wie beispielsweise *Wikipedia* oder des *Doccheck Flexikons* zählt nicht zu den wissenschaftlichen Literaturrecherchemethoden [56]. Allenfalls kann sie dazu dienen, einen ersten Überblick über ein Thema zu erhalten und somit ein erster Schritt einer Einstiegsrecherche sein [56]. Insgesamt liefert diese Suche zwar schnelle Ergebnisse, erscheint jedoch in ihrer Gesamtheit unsystematisch, zufällig, unvollständig und erfüllt damit keine Merkmale wissenschaftlicher Arbeit [36, 56]. Unter anderem ergibt sich diese Unvollständigkeit aus der vergleichsweise kurzen Zeitspanne seit der Erfindung des Internets [56].

Die Betrachtung dieser Suchergebnisse kann jedoch im Umkehrschluss darüber Auskunft geben, welche Informationen Leser erhalten, die sich einen Überblick über ein Thema verschaffen wollen und hierfür keine wissenschaftlichen Methoden nutzen und zusätzlich das Risiko eingehen, unvollständige oder sogar unzutreffende Informationen zu erhalten. Auf mögliche Folgen dieser Art der Wissensbeschaffung wird in den Kapiteln 13.1, 14.1 und 15.2.1 eingegangen.

Es wird ergänzend darauf hingewiesen, dass die in diesem Abschnitt beschriebene Art der Suche nicht gleichzusetzen ist, mit einer gezielten Suche in anerkannten Online-Datenbanken.

3.2.4 Zugang zu Material und Literatur

In diesem Kapitel wird erläutert, auf welchem Weg der Zugang zu den verwendeten Materialien dieser Arbeit gelang.

Für die Recherche wurden verschiedene Datenbanken und Kataloge verwendet. Diese sind in der folgenden Aufzählung dargestellt:

- National Library of Medicine / Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, zuletzt geprüft am 04.06.2020)
- Gemeinsamer Bibliotheksverbund (<https://www.gbv.de/>, zuletzt geprüft am 04.06.2020)
- Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>, zuletzt geprüft am 04.06.2020)
- Bibliothekskatalog der Westfälischen Wilhelms-Universität
- GoogleScholar (<https://scholar.google.com/>, zuletzt geprüft am 04.06.2020)

Ebenfalls wurden in die Recherche verschiedene Homepages und dort benannte Literaturhinweise und Artikel zur Erarbeitung wissenschaftlicher Handlungsempfehlungen und andererseits Homepages internationaler Fachgesellschaften zum Thema FASD einbezogen.

Informationen zur Erarbeitung wissenschaftlicher Handlungsempfehlungen:

- <https://www.awmf.org/awmf-online-das-portal-der-wissenschaftlichen-medizin/awmf-aktuell.html> (zuletzt geprüft am 04.06.2020)
- <https://www.leitlinien.de/nvl/> (zuletzt geprüft am 04.06.2020)
- <https://www.agreetrust.org/resource-centre/the-original-agree-instrument/> (zuletzt geprüft am 04.06.2020)
- <https://www.cebm.net/evidence-oxford/> (zuletzt geprüft am 04.06.2020)

Internationale Fachgesellschaften zum Thema FASD:

- <https://canfasd.ca/guidelines/> (zuletzt geprüft am 04.06.2020)
- <https://depts.washington.edu/fasdpn/index.htm> (zuletzt geprüft am 04.06.2020)

Sofern die Literatur nicht frei zugänglich oder durch die Westfälische Wilhelms-Universität bereitgestellte Mittel frei zugänglich und verfügbar war, erfolgte entweder die Bestellung per Fernleihe, eine private Anfrage bei den jeweiligen Autoren oder auch der kommerzielle Erwerb des Materials.

Weitere Dokumente wurden von einem Mitglied der Leitlinienentwicklungsgruppe der deutschen FAS(D)-Leitlinie aus privatem Bestand bereitgestellt. Hierbei handelte es sich einerseits um Fotokopien historischer Artikel aus der Entwicklungsgeschichte des diagnostischen Prozesses und andererseits um Protokolle der Leitlinienkonferenzen, die aus dem E-Mail-Schriftverkehr einzelner Leitliniengruppenmitglieder des Erstellungsprozesses der deutschen FAS(D)-S3-Leitlinien zur Verfügung gestellt wurden.

3.2.5 Auswahl und Evaluation der Literatur

Unabhängig von der Recherchemethode muss beachtet werden, dass auch eine umfassende Recherche nicht eine vollständige Übersicht über alle relevanten Materialien zur Folge haben wird [36]. Aus eigenen Kapazitätsgründen wurde bereits zu Beginn der Recherche festgelegt, dass die verwendeten Dokumente in deutscher, englischer und in Einzelfällen in schwedischer Sprache gelesen werden sollten. Zusätzlich wurde der Fokus der Herkunft der Literatur bzw. des Veröffentlichungsorts auf Europa, Nordamerika, Südafrika und Australien gelegt.

Nach der erfolgten Recherche wurde das Material jeweils im Einzelnen auf seine Qualität und Relevanz für die Beantwortung der Fragestellung hin überprüft. Dabei erfolgte zunächst die Beurteilung des Titels und sofern möglich des Abstracts. In weiteren Schritten führten die kritische Betrachtung des dargestellten Inhalts, der Aktualität, der verwendeten Methoden, des Erscheinungsorts, des Autors und dessen Qualifikation, der Darstellungsform, der Literaturangaben und insgesamt der Objektivität zu einer abschließenden Einschätzung der Qualität und Relevanz.

Um jedoch eine möglichst vielseitige Darstellung der wissenschaftlichen Diskussion zu erreichen, wurde hierbei auch Literatur aus dem historischen Prozess mit in die Erarbeitung einbezogen, die nicht dem heutigen Kenntnisstand entspricht. Auf diese Abweichungen wird an entsprechender Stelle hingewiesen. Zusätzlich wurde bei der Auswahl der Literatur Wert auf eine möglichst vielseitige und objektive Darstellung

aktueller wissenschaftlicher Meinungen gelegt, um auf diese Weise ein erweitertes Verständnis der Komplexität des Themas zu schaffen.

3.2.6 Limitierungen der Recherche und der Beschaffung der Literatur

Wesentlich erscheint im Hinblick auf die zuvor erfolgte Darstellung der Literaturrecherche auch eine kritische Auseinandersetzung mit dieser.

Im Verlauf der Recherche dieser Arbeit wurde deutlich, dass die Einbeziehung aller möglicherweise als relevant betrachteter Quellen in der Umsetzung an Grenzen stößt. Einerseits beruht diese Feststellung auf persönlichen Eigenschaften der Autorin und beispielsweise deren Sprachkenntnissen. Andererseits stellte die Verfügbarkeit einzelner Dokumente eine wesentliche Herausforderung dar. Zwar wurden in Einzelfällen Autoren von Werken direkt kontaktiert und ebenfalls Mittel wie die Fernleihe verwendet, jedoch war diese Möglichkeit insbesondere bei der Betrachtung der historischen Quellen nicht in allen Einzelfällen gegeben.

Zusätzlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass Literatur, die zum Beispiel in wenig bekannten Zeitschriften erschienen ist oder an Orten veröffentlicht wurden, die außerhalb des definierten geografischen Gebiets lagen, nicht mit in die Recherche einbezogen wurden.

Ebenfalls stieß besonders die Recherche zur historischen Entwicklung auf Limitierungen, weil nicht alle Artikel und Veröffentlichungen in Datenbanken oder Katalogen erfasst sind. Außerdem erschien auch die Qualität anfänglicher wissenschaftlicher Beobachtungen der FASD nicht in allen Fällen aktuellen und heutigen wissenschaftlichen Standards zu entsprechen.

Insgesamt ist daher festzustellen, dass auch durch eine umfangreiche Recherche nie den Anspruch einer Vollständigkeit erhoben werden kann [47].

3.2.7 Material und Methode der einzelnen Arbeitsabschnitte

In diesem Kapitel wird auf die einzelnen in Kapitel 3.1 benannten Arbeitsabschnitte und die zur Erstellung verwendeten Materialien und Methoden eingegangen. Insgesamt lässt sich dabei festhalten, dass keine der zuvor dargestellten Methoden als alleinige Methode angewandt wurde. Es handelt sich jeweils um eine Kombination ver-

schiedener Methoden, um so durch die auf wissenschaftlicher Basis dargestellten Inhalte ein möglichst großes Verständnis für die Zusammenhänge zu erreichen und die wesentlichen Fragestellungen beantworten zu können. Außerdem verdeutlicht die Verknüpfung der aktuellen Entwicklung der Wissenschaft und zusätzlich der gesellschaftlichen Betrachtung der FASD die Relevanz des Themas dieser Arbeit.

Der Arbeitsabschnitt B (siehe Abbildung 3, S. 25) umfasst die Kapitel 4, 5 und 6. Das Ziel der Darstellung dieser Kapitel ist es, dem Leser einen Überblick über diese drei für das weitere Verständnis der Arbeit relevanten Themen zu geben.

Als Ausgangspunkte der Recherche sind die S3-Leitlinien zu fetalen Alkoholspektrumstörungen von 2016 [95] und ihr Vorgänger zum fetalen Alkoholsyndrom von 2012 [92] zu betrachten. Zur Einstiegsrecherche diene zunächst die FAS-S3-Leitlinie, da die FASD-S3-Leitlinie erst im Verlauf der Recherche veröffentlicht wurde.

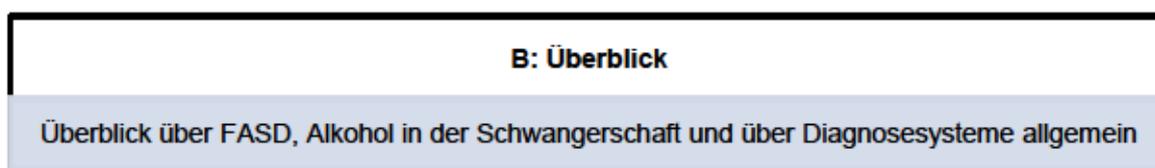


Abbildung 3 Darstellung Arbeitsabschnitt B

Kapitel 4 gibt hierbei einen Überblick über die fetalen Alkoholspektrumstörungen. Für die Recherche wurden verschiedene Methoden kombiniert. Einerseits dienten, wie zuvor erwähnt, die FAS(D)-S3-Leitlinien [92, 95] als Ausgangsdokument der Recherche. Anhand der Schneeballmethode wurden die benannten Literaturhinweise jeweils auf Qualität und Relevanz für die eigene Arbeit überprüft.

Zusätzlich wurden für Erläuterungen einzelner als relevant eingestufte Unterthemen der FASD systematische Suchen durchgeführt, in denen dann diese Teilaspekte der Thematik im Fokus der Recherche standen. Die folgende Darstellung (siehe Tabelle 1, S. 26) zeigt beispielhaft die Suche zum Thema „aktuelle Prävalenz von FAS(D) in Europa“ bei PubMed (durchgeführt am 27.09.2018). Die Eingrenzung der Suche wurde durch die Verwendung von Operatoren, das heißt in diesem Fall durch die Kombination verschiedener Suchbegriffe und durch die Festlegung einer Aktualitätsgrenze sowie eines Erscheinungsorts erreicht.

Suche	Suchbegriffe	Ergebnisse
#1	Search (FAS OR FASD)	38502
#2	Search (FAS OR FASD) AND prevalence	2252
#3	Search (FAS OR FASD) AND prevalence AND Europe	254
#4	Search (FAS OR FASD) AND prevalence AND Europe Filters: published in the last 5 years	79

Tabelle 1 Beispiel: Recherche bei PubMed zum Thema "aktuelle Prävalenz von FAS(D) in Europa"

Ergänzend wurden auch für die Erarbeitung weiterer Abschnitte dieser Arbeit das Buch „*Das fetale Alkoholsyndrom*“ von Spohr in der 2. Auflage aus dem Jahr 2016 [154] als weiterer zentraler Ausgangspunkt der Recherche verwendet.

In Kapitel 5 wird ein Überblick über Daten zum Alkoholkonsum in der Schwangerschaft gegeben. Zur Erarbeitung erfolgten eine systematische Suche sowie die Recherche anhand bereits bekannter Quellen und einer nachfolgenden Suche nach weiteren Primärquellen. Der Fokus lag hierbei insbesondere auf Daten aus Deutschland, die wiederum auf die Relevanz der Thematik hinweisen.

Für die Erarbeitung von Kapitel 6 wurden wiederum verschiedene Methoden verwendet. Insbesondere lag der Fokus jedoch auf einer systematischen Suche zu verschiedenen theoretischen Aspekten der Diagnosestellung, wie der Definition einer Diagnose und Möglichkeiten zur Diagnosestellung. Um in diesem Abschnitt eine Verknüpfung der historischen Entwicklung medizinischer Diagnostik und heutiger Vorgehensweisen in diesem Bereich herstellen zu können, wurde auf die Festlegung einer Aktualitätsgrenze der verwendeten Literatur verzichtet. Zur Darstellung aktueller diagnostischer Vorgehensweisen wurde allerdings möglichst aktuelle Literatur verwendet.

C1: Beantwortung der ersten Fragestellung
Erscheint die Stellung einer FASD-Diagnose relevant und notwendig?

Abbildung 4 Darstellung Arbeitsabschnitt C1

Arbeitsabschnitt C1 umfasst Kapitel 7 und somit die Beschäftigung mit der ersten wesentlichen Fragestellung (siehe Abbildung 4, S. 26). Für die Erstellung dieses Kapitels wurden verschiedene Recherchemethoden kombiniert. Einerseits bildete er-

neut die FAS(D)-S3-Leitlinie [95] einen Ausgangspunkt der Recherche, andererseits erfolgte zu verschiedenen darin bereits aufgezeigten Aspekten zur Beantwortung der Fragestellung jeweils eine systematische Suche nach weiterer relevanter Literatur.

Der Arbeitsabschnitt C2 (siehe Abbildung 5, S. 27) umfasst die Kapitel 8, 9, 10, 11, 12, 13 und 14. Da die Schwerpunkte der verwendeten Literaturrecherche bzw. der Auswahl der Literatur sich jeweils verschieden darstellten, werden diese Methoden im Folgenden für die einzelnen Kapitel beschrieben.

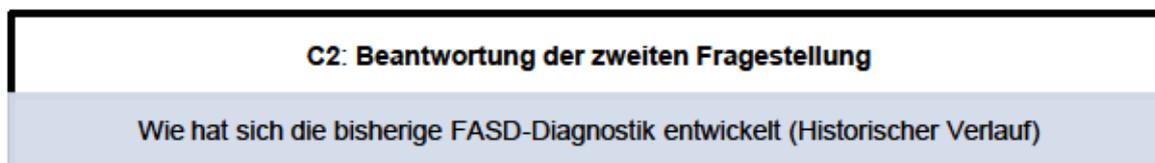


Abbildung 5 Darstellung Arbeitsabschnitt C2

Die in Kapitel 8 erläuterte historische Entwicklung der diagnostischen Kriterien erfolgte primär anhand von bereits durchgeführten Übersichtsarbeiten [100, 154] und einer daran anschließenden rückwärtsgerichteten Recherche zur Suche von Primärquellen. Ein wesentlicher Aspekt der Recherche zu diesem Thema bestand darin, dass keine Aktualitätsgrenze für die ausgewählte Literatur festgelegt wurde, damit eine möglichst umfassende Darstellung der historischen Entwicklung der FASD-Diagnostik erreicht werden konnte. Die einzelnen Dokumente wurden dabei jeweils auf ihre Relevanz in Bezug auf die vorliegende Fragestellung überprüft. Hierbei zeigte sich, dass es zunächst kaum möglich war, den Fokus primär auf die Diagnostik zu legen, weil in den ersten Veröffentlichungen der Fokus zunächst auf der Beschreibung des Zusammenhangs zwischen dem Alkoholkonsum der Mutter und den Auswirkungen auf die Kinder lag. Ebenfalls wurde eine Unterscheidung zwischen der Entwicklung im Ausland und in Deutschland getroffen. Die Vertiefung des Themas der Diagnostik der FASD erfolgte erst im weiteren Verlauf. Ebenfalls wurde Literatur ausgewählt, die Information vermittelt, die aktuell nicht mehr als zutreffend gilt, um so die Komplexität und mögliche Schwierigkeiten der Diagnostik darzustellen und gleichzeitig auf diesem Weg das Verständnis für die Thematik zu erweitern. Auf diese Entwicklungen des Kenntnisstandes wird an entsprechender Stelle in dieser Arbeit hingewiesen. Ergänzend erfolgte die Recherche in Unterlagen aus dem historischen Entwicklungsprozess, die durch einen Teilnehmer der Leitliniengruppe bereitgestellt wurden.

In Kapitel 9 werden verschiedene, im historischen Verlauf relevante und zum Teil auch noch heute verwendete Diagnosesysteme vorgestellt und anschließend in Kapitel 11 mit der deutschen Leitlinie verglichen. Die Auswahl der in Kapitel 9 erläuterten Diagnosesysteme orientiert sich an den bereits in der deutschen FAS(D)-S3-Leitlinie identifizierten internationalen Leitlinien. Zusätzlich erfolgt zu Beginn des Kapitels die Vorstellung der sogenannten *IOM (Institute of Medicine)*-Kriterien, die wie in Kapitel 9 und 11 erläutert, eine Grundlage für die Entwicklung nachfolgender Systeme darstellen.

Die Leitlinienentwicklung in Deutschland wird in Kapitel 10 einerseits allgemein und andererseits speziell für FAS(D) beschrieben. Die zur Erarbeitung im Wesentlichen verwendete Literatur sind die Leitlinien selbst, sowie die jeweiligen Leitlinienreporte. Ergänzend wurden von einem Teilnehmer der Leitliniengruppe E-Mail-Verläufe mit Protokollen der einzelnen Konferenzen zur Verfügung gestellt. Außerdem wurden weitere Dokumente, die Hinweise auf das Erstellen wissenschaftlicher Leitlinien geben, verwendet.

Der in Kapitel 11 erfolgte Vergleich der zuvor beschriebenen Diagnosesysteme erfolgte anhand der bereits verwendeten Literatur. Ergänzend wurde Literatur einbezogen, die eben einen solchen Vergleich einiger der zuvor genannten Systeme zum Thema hat.

In Kapitel 12 wird der aktuelle Stand der FASD-Diagnostik thematisiert. Ein wesentlicher Aspekt der Recherche zu diesem Kapitel lag neben der systematischen Recherche mit konkreten Suchbegriffen auf der Aktualität der vorgestellten Themen. Sowohl aktuelle Studien mit thematischer Relevanz, Aspekte wissenschaftlicher Diskussion und Entwicklungen diagnostischer Systeme in Deutschland und im Ausland spielten eine Rolle bei der Erarbeitung dieses Kapitels.

Für die Kapitel 13 und 14 werden jeweils aus der Erarbeitung der zuvor beschriebenen Kapitel einzelne Aspekte, die eine zusätzliche Herausforderung der Diagnostik darstellen oder auf diese einen positiven Einfluss haben könnten, detaillierter beschrieben. Durch die Recherche zu den zuvor erarbeiteten Kapiteln wurde deutlich, dass nicht alleine die Diagnosekriterien zu einer verbesserten Diagnostik beitragen. Die auf diesem Weg identifizierten zusätzlichen Aspekte wurden sowohl durch die

Schneeballmethode, als auch durch eine ergänzende Suche im Hinblick auf diesen ergänzenden Einfluss auf die Diagnostik aufbereitet. Zusätzlich wurde eine stichprobenartige Internetrecherche durchgeführt, die absichtlich keine wissenschaftlichen Recherchemethoden verwendete, um auf diese Weise zu überprüfen, welche Informationen Lesern, die sich einen Überblick über die Thematik verschaffen wollen, zur Verfügung steht.

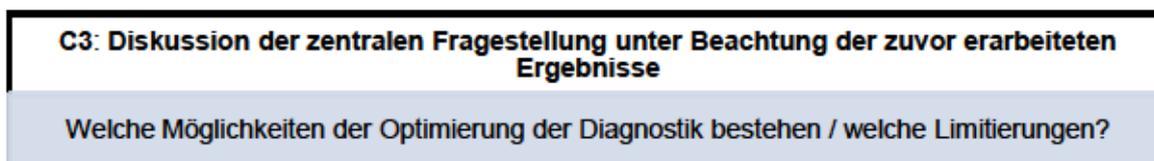


Abbildung 6 Darstellung Arbeitsabschnitt C3

In Arbeitsabschnitt C3 (siehe Abbildung 6, S. 29), welcher das Kapitel 15 umfasst, wird die zentrale Fragestellung diskutiert. Für die Erstellung dieses Kapitels wurde insbesondere Literatur verwendet, die bereits zur Erarbeitung vorheriger Arbeitsabschnitte identifiziert wurde. Ergänzend erfolgte eine systematische Recherche im Hinblick auf die einzelnen variablen Parameter.

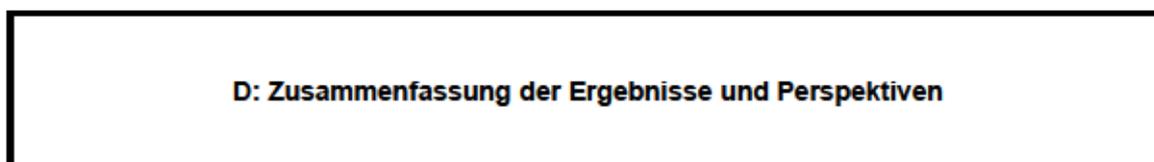


Abbildung 7 Darstellung Arbeitsabschnitt D

Arbeitsabschnitt D (siehe Abbildung 7, S. 29) umfasst das Kapitel 16 und somit die Zusammenfassung der Ergebnisse und Darstellung der Perspektiven der FASD-Diagnostik. Für diesen Abschnitt erfolgte keine eigene Literaturrecherche. Es wird auf bereits in anderem Zusammenhang benannte Quellen verwiesen und diese mit eigenen Gedanken kombiniert.

4 Überblick über die fetale Alkoholspektrumstörung (FASD)

Das Kapitel 4 gibt einen Überblick über die FASD, die Symptome, ihre Einteilung, die Prävalenz, ihre Ätiologie und Risikofaktoren, Therapieansätze, Differentialdiagnosen und eine Erklärung relevanter dazu in Verbindung stehender Begriffe.

4.1 FASD – Definition

Die FASD ist keine klinische Diagnose, sondern ein Sammelbegriff für alle Schäden, die durch eine intrauterine Alkoholexposition beim Kind entstehen [30, 95].

Da Alkohol plazentagängig ist, gelangt er ungehindert in den Körper des Kindes [103]. Durch seinen toxischen Einfluss können so irreversible Veränderungen wie Wachstumsauffälligkeiten, kraniofaziale sowie weitere organische Malformationen hervorgerufen werden [24, 95]. Ebenso sind Störungen des zentralen Nervensystems (ZNS) eine häufige Folge der Alkoholexposition [97, 106]. Diese können sich z. B. in Veränderungen der Intelligenz und Kognition, der Entwicklung und des Verhaltens äußern [95].

Die Auffälligkeiten variieren stark in ihren Ausprägungen [95, 97]. Sie wirken sich vielfach auf den Alltag und das soziale Umfeld der Betroffenen aus [95, 103]. Dabei beeinflussen besonders die neuropsychologischen Veränderungen das gesamte Leben, weil beispielsweise häufig keine selbstständige Lebensführung möglich ist [97].

Durch die anhaltende Auswirkung des Alkohols auf die Betroffenen, ist FASD keine rein pädiatrische Diagnose, sondern kann auch in fortgeschrittenen Altersstufen nachgewiesen werden [154]. Dennoch bezieht sich die aktuelle deutsche FASD-S3-Leitlinie auf den Lebensabschnitt von 0 - 18 Jahren [95].

4.2 FASD-typische Veränderungen

Es folgt ein Überblick über die möglichen durch eine intrauterine Alkoholexposition verursachten Veränderungen, bevor anschließend die einzelnen Syndrom-Gruppen erläutert werden.

Detaillierte Beschreibungen der einzelnen in Deutschland gültigen Kriterien finden sich in Kapitel 10.9.

4.2.1 Kategorie 1: Wachstumsveränderungen

Zu dieser ersten Gruppe zählen prä- und postnatale Entwicklungsdefizite bezüglich der Körpergröße und des Körpergewichts, sowie des Body Mass Indexes (BMI) [95]. Als auffällig gelten in Deutschland dabei jeweils Werte, die kleiner / gleich der zehnten Perzentile sind [95, 97].

4.2.2 Kategorie 2: Kraniofaziale Veränderungen

Die zweite Kategorie beinhaltet insbesondere drei elementare charakteristische Merkmale [97]:

- kurze Lidspalten (≤ 3 . Perzentile)
- verstrichenes Philtrum (Rang 4 / 5 Lip-Philtrum-Guide, siehe Kap. 9.3)
- schmales Oberlippenrot (Rang 4 / 5 Lip-Philtrum-Guide).

Zusätzlich dazu sind häufig noch weitere kraniofaziale Veränderungen, wie ein hypoplastischer Maxillabereich, ein verkürzter Nasenrücken, ein Epikanthus, eine Ptosis, ein hoher Gaumen oder Ohrdysplasien zu beobachten (siehe Abbildung 8, S. 31) [24, 33, 103].

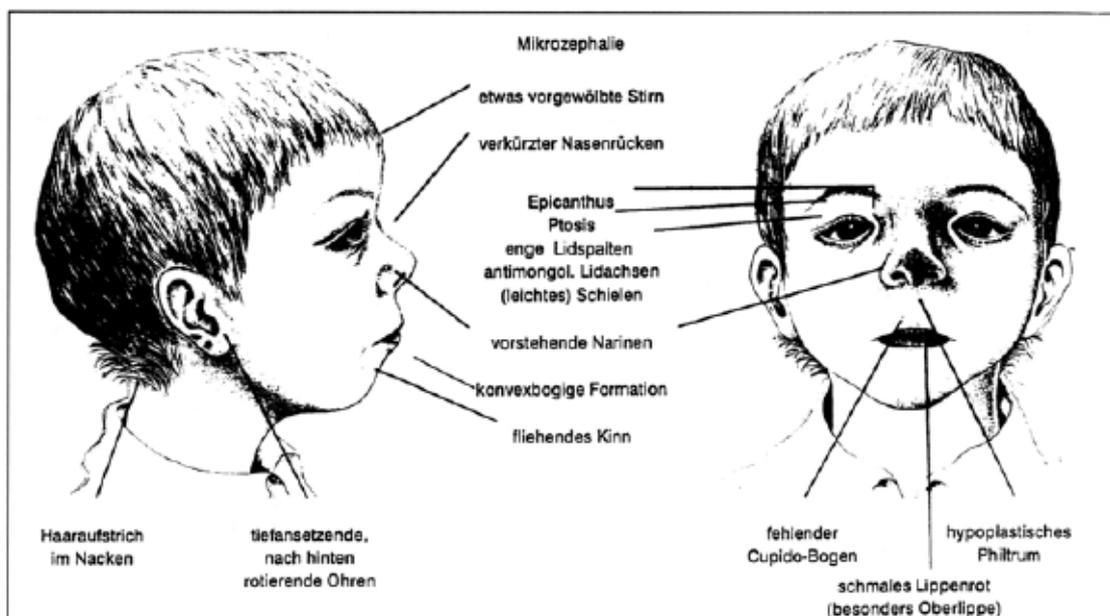


Abbildung 8 Kraniofaziale Veränderungen, Löser - Alkoholembryopathie und Alkoholeffekte 1995 [48]

4.2.3 Kategorie 3: ZNS-Veränderungen

Die ZNS-Veränderungen der dritten Kategorie sind in funktionelle und strukturelle Aspekte untergliedert [95].

Zu den funktionellen Einschränkungen gehören neben einer globalen Intelligenzmin-
derung und signifikanten Entwicklungsverzögerungen auch Beeinträchtigungen in
folgenden Bereichen: Aufmerksamkeit, exekutive Funktion, Lern- und Merkfähigkeit,
räumlich-visuelle Wahrnehmung, Rechenfähigkeit, Feinmotorik, Sprache und sozia-
les Verhalten [76, 95].

Zu den strukturellen Aspekten wird die Mikrozephalie gezählt [95]. Ein Kopfumfang,
der kleiner / gleich der zehnten Perzentile ist, gilt dabei als auffällig [95].

4.2.4 Begleiterkrankungen der FASD

Abgesehen von den bereits aufgezählten Symptomen der FASD gibt es viele weitere
sowohl organische als auch neuropsychologische Veränderungen, die mit einer in-
trauterinen Alkoholexposition in Verbindung gebracht werden [154].

Beispielsweise zählen Herzfehler, Seh- und Hörstörungen, Fehlbildungen des Uro-
genitalsystems, Anomalien der Handfurchen, Skelett- oder Zahnanomalien zu sol-
chen typischen Begleiterscheinungen [24, 103, 106]. Sie scheinen jedoch weniger
charakteristisch zu sein, als die zuvor genannten Veränderungen [154]. Deshalb
spielen sie bei der Routine-Diagnostik heute nur eine untergeordnete Rolle [154].

In die Gruppe der neuropsychologischen Begleiterkrankungen fallen z. B. die Epilep-
sie [26], Schlafstörungen [80, 154] oder ein verändertes Schmerzempfinden [126].
Überdurchschnittlich häufig können auch psychische Störungen beobachtet werden
[159]. Insbesondere affektive Erkrankungen, wie depressive oder bipolare Störungen
treten vermehrt auf [128].

Das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) erweist sich als die
häufigste komorbide Störung [134]. Verschiedene Studien konnten ermitteln, dass 49
bis 95 % aller in der Schwangerschaft alkoholexponierten Kinder gleichzeitig eine
ADHS-Diagnose erhalten hatten [32, 64]. Aus diesem Grund spielt die Alkoholanam-
nese in Bezug auf die Schwangerschaft in der ADHS-Diagnostik eine relevante Rolle
[154].

4.3 Die Einteilung der FASD

Sofern es bei einem Kind durch eine Alkoholexposition zu Veränderungen kommt, können diese in ihren Ausprägungen stark variieren [95, 103]. Deshalb lässt sich die FASD in verschiedene Untergruppen einteilen (siehe Abbildung 9, S. 33) [95]. Die Übergänge sind nicht immer eindeutig definiert, sondern teilweise umstritten [95].

In den kommenden Abschnitten werden die FASD-Untergruppen kurz in der Einteilung beschrieben, wie sie aktuell in Deutschland verwendet wird.

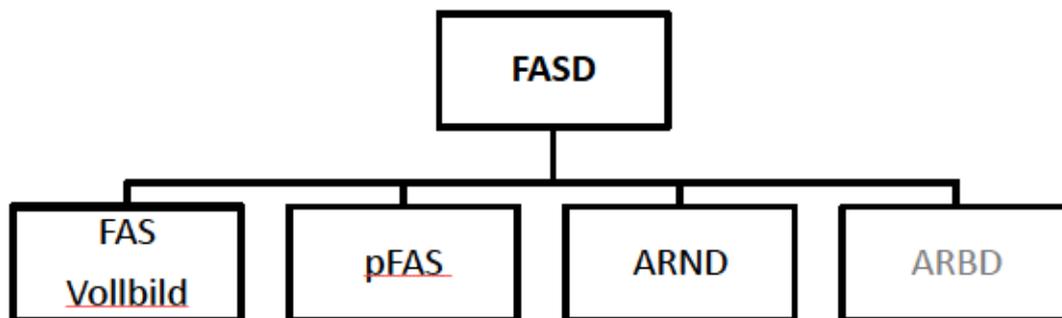


Abbildung 9 Übersicht FASD-Einteilung

4.3.1 Das fetale Alkoholsyndrom – FAS

Das Vollbild der Ausprägungen ist das fetale Alkoholsyndrom (fetal alcohol syndrome - FAS), das sich auch im ICD-10 Katalog (international statistical classification of diseases and related health problems) unter dem Kürzel Q86.0 in der Kategorie *angeborene Fehlbildungssyndrome durch bekannte äußere Ursachen* finden lässt [78, 95]. Schätzungen zufolge macht das Vollbild ca. 10 % aller FASD-Fälle aus [95].

Es zeigt zugleich deutliche Auffälligkeiten in allen drei der zuvor erläuterten Kategorien (siehe Kap. 4.2) [95]. So sollte mindestens eine Wachstumsauffälligkeit vorliegen, ebenso wie alle drei typischen fazialen Merkmale [95]. Außerdem werden für die Diagnose zusätzlich eine strukturelle ZNS-Auffälligkeit oder eine globale Intelligenzminderung oder Einschränkungen in verschiedenen ZNS-Teilbereichen gefordert [95]. Es gibt jedoch bisher kein für die FASD charakteristisches Muster dieser neuropsychologischen Einschränkungen [66, 97].

Die intrauterine Alkoholexposition kann für die Diagnosestellung bestätigt oder unbestätigt bleiben [95].

4.3.2 Das partielle fetale Alkoholsyndrom – pFAS

Außerdem können neben dem Vollbild noch drei weitere Formen unterschieden werden [95]. Das partielle fetale Alkoholsyndrom (partial fetal alcohol syndrome - pFAS) beschreibt einen Zustand, bei dem nicht alle Kriterien für das Vollbild erfüllt sind [95]. Z. B. sind Wachstumsveränderungen nicht zwingend für die Diagnosestellung erforderlich [95]. Von den fazialen Veränderungen sollen mindestens zwei, von den ZNS-Auffälligkeiten mindestens drei Kriterien nachgewiesen werden [95]. Es kommt also auch bei dieser Untergruppe zu nachhaltig beeinträchtigenden Hirnfunktions- und Verhaltensstörungen [154].

Zusätzlich ist für die Diagnose pFAS ein gesicherter oder wahrscheinlicher Alkoholkonsum der Mutter während der Schwangerschaft notwendig [95].

Die Bezeichnung *partiell* soll in diesem Zusammenhang nicht zu verstehen geben, dass die Konsequenzen für die Betroffenen und ihr Umfeld milder ausfallen würden, als beim FAS [154, 160].

4.3.3 Die alkoholbedingte zentralnervöse Störung – ARND

Die häufig am schwierigsten zu diagnostizierende Gruppe ist die der alkoholbedingten entwicklungsneurologischen Störung (alcohol related neurodevelopmental disorder - ARND) [95, 160]. Zu dieser Gruppe gehören Kinder, die keine oder nur schwach ausgeprägte physische Veränderungen aufweisen, aber mindestens drei Kriterien der komplexen ZNS-Auffälligkeiten erfüllen [95, 160].

Um Fehldiagnosen zu vermeiden, sind die bestätigte intrauterine Alkoholexposition, sowie, wie bei allen anderen Gruppen auch, die genaue Abklärung von Differentialdiagnosen für die Stellung der Diagnose relevant und erforderlich [95, 154, 160].

4.3.4 Die alkoholbedingten Geburtsschäden – ARBD

Eine weitere Untergruppe der FASD sind die alkoholbedingten angeborenen Malformationen (alcohol related birth defects - ARBD) [95]. Ursprünglich war der Begriff ARBD für Fälle gedacht, in denen Kinder durch eine Alkoholexposition ausgelöste Malformationen und Dysplasien an verschiedenen Organsystemen aufwiesen, ohne dass dabei typische ZNS-Veränderungen nachgewiesen werden konnten [154, 160].

Laut der aktuellen deutschen FASD-Leitlinie soll dieser Begriff wegen fehlender Spezifität allerdings nicht mehr als Diagnose verwendet werden [95].

4.4 Prävalenz der FASD

Über die Prävalenz der FASD gibt es variierende Angaben und Schätzungen, wobei die Dunkelziffer zusätzlich für hoch gehalten wird [88, 95].

Neuere Studien haben eine höhere Prävalenz ergeben, als bisher angenommen [112]. So zeigte sich in einer Studie von May et al. aus dem Jahr 2014 eine FASD-Prävalenz von 2,4 bis 4,8 % und für das FAS eine solche von 0,6 bis 0,9 % jeweils in der 1. Klasse der Grundschule in einer gemischten Population in den USA [112].

Daten aus Italien aus dem Jahr 2006 konnten eine FASD-Prävalenz von 2 bis 4,1 % und eine FAS-Prävalenz von 0,4 bis 0,7 % in einer Normalpopulation nachweisen [115]. Eine andere Studie von May et al. stellte 2013 in einer Risikopopulation der Kapregion in Südafrika eine noch deutlich höhere FASD-Prävalenz von 13,6 bis 20,9 % fest [113].

Laut Spohr werden pro Jahr in Deutschland ca. 3000 – 4000 Kinder mit FASD geboren [154]. In Deutschland liegt die FASD-Prävalenz der Schätzung von Experten zufolge bei ca. 1 % [95, 97]. Diese Zahlen würden bedeuten, dass in Deutschland ca. 800 000 Menschen mit FASD leben, von denen allerdings nur wenige diagnostiziert sind [154].

Eine von Nordhues et al. durchgeführten Studie ergab durch eine Hochrechnung eine FAS-Prävalenz in Deutschland von 0,3 % [125]. Zudem würden ca. 2000 Kinder im Jahr allein mit dem Vollbild geboren werden [125]. Diese Zahlen weisen auf eine noch deutlich höhere FASD-Prävalenz hin, als bisher in Deutschland angenommen [125].

Im Vergleich zu diesen ungleich hohen Zahlen, liegt die Prävalenz für das Down-Syndrom in Deutschland bei ca. 0,1 bis 0,2 % [102]. Die durch die intrauterine Alkoholexposition ausgelöste FASD scheint also das häufigste angeborene Fehlbildungssyndrom zu sein [88].

Die genaue Bestimmung der Prävalenz gestaltet sich schwierig, weil die Datenerhebung beispielsweise durch die Verwendung verschiedener Diagnosesysteme und durch unterschiedlich genutzte Definitionen und Begrifflichkeiten zahlreiche Verfälschungsmöglichkeiten bietet [92, 95, 154, 171].

4.5 Ätiologie und Risikofaktoren der FASD

Die FASD kann vollständig vermieden werden, wenn in der Schwangerschaft auf Alkohol verzichtet wird [95]. Kommt es aber doch zu einem Konsum, ist relevant, zu welchem Zeitpunkt der Schwangerschaft dieser stattfindet, wie häufig und welche Menge getrunken wird [95, 114]. Diese Umstände lassen sich in dem sogenannten *QTF-Faktor* (Quantity (Menge), Frequency (Häufigkeit), Timing (Zeitpunkt)) zusammenfassen [113, 154].

Ein besonders hohes Risiko für Fehlbildungen haben Kinder, deren Mütter alkoholkrank sind und die besonders im ersten Trimester der Schwangerschaft einem vermehrten Alkoholkonsum ausgesetzt waren [68, 92, 95, 114].

Auch das sogenannte Binge-Drinking oder Rauschtrinken, bei dem zu selteneren Gelegenheiten eine große Menge an Alkohol konsumiert wird, erhöht das Risiko einer FASD-Ausbildung stark [105]. Laut einigen Untersuchungen scheint das Binge-Drinking tatsächlich einer der gefährlichsten Faktoren für die Entwicklung einer FASD zu sein [105, 114].

Relevant ist ebenfalls, wie schnell der Abbau des Alkohols im mütterlichen und kindlichen Körper stattfindet [39, 92, 95]. Weil nicht alle Mütter den Alkohol gleich schnell abbauen, können die Konzentrationen, denen die Kinder im Mutterleib ausgesetzt sind, trotz ähnlicher Trinkmenge, erheblich schwanken [39, 92, 103]. Zusätzlich ist die Alkoholeliminationsrate von Kindern während der Schwangerschaft geringer, als die ihrer Mütter [39].

Weitere, die Ausbildung der FASD begünstigende Faktoren, sind neben der Alkoholmenge auch das steigende Alter, ein geringer sozioökonomischer Status, Unternährung sowie ein Zink- und Folsäuremangel der Mutter, aber auch geburtshilfliche Komplikationen und genetische Faktoren [95, 103, 116].

Zusätzlich zu den Risiken der FASD-Ausbildung existieren Risikofaktoren dafür, dass die Mutter in der Schwangerschaft überhaupt Alkohol konsumiert [92, 95]. Zu diesen gehören unter anderem eine ungewollte oder ungeplante Schwangerschaft, die Abhängigkeit von Alkohol, der gleichzeitige Konsum von Drogen oder Nikotin, Stress, psychische oder psychiatrische Störungen, Mütter ohne festen Partner und ein hoher väterlicher Alkoholkonsum [27, 62, 95].

4.6 Therapieansätze und Hilfsmaßnahmen der FASD

Die FASD ist irreversibel und kann kausal nicht geheilt werden, weil die durch den Alkohol ausgelösten Schäden nicht rückgängig zu machen sind [103]. Allerdings lässt sich der Verlauf positiv beeinflussen [95].

Besonders die ZNS-Auffälligkeiten tragen in vielen Fällen zu einem erschwerten Lebensalltag bei, sodass diese häufig im Vordergrund der Fördermaßnahmen stehen [97]. Allerdings existiert aufgrund der Vielfältigkeit der Ausprägungen kein spezifisches Therapieschema, das für alle Patienten geeignet ist [97]. Die Maßnahmen sollten jeweils nach ausgiebiger Untersuchung und Einschätzung der Schwächen und Stärken an die individuellen Voraussetzungen und das Entwicklungsalter der Betroffenen angepasst werden [20, 97].

Psychotherapeutische und verhaltenstherapeutische Interventionen, logopädische Hilfe, Training der Aufmerksamkeit und der Sinneswahrnehmung können dabei unterstützend eingesetzt werden, um so die Selbstständigkeit im Alltag und das Leben im sozialen Umfeld zu erleichtern [97, 103, 154].

In vielen Fällen kann auch eine medikamentöse Therapie den Kindern helfen, obwohl die Sorge vor Nebenwirkungen Therapeuten und Eltern häufig von einer solchen Gabe abhält [133, 154]. ADHS bei FASD kann beispielsweise mit Methylphenidat, Dextroamphetamin (Stimulanzien) oder Atomoxetin (Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer - SNRI) behandelt werden [154]. Den Kindern wird durch die Behandlung oftmals die Teilhabe am Schulalltag oder an sozialen Aktivitäten erleichtert [133]. Auch bei aggressivem Verhalten im Sinne einer Impulskontrollstörung werden häufiger Medikamente eingesetzt [133, 154]. In einer Studie von 2015 konnte ein positiver Effekt auf das Verhalten von Risperidon (atypisches Neuroleptikum)

nachgewiesen werden [133]. Diese Studie schloss allerdings nur zehn Kinder ein [133].

Andererseits kamen auch einige Spezialisten zu dem Schluss, dass eine medikamentöse Therapie häufig kaum Einfluss auf das Langzeit-Outcome der Entwicklung der Kinder hätte [88]. Diese These konnten auch Landgraf et al. durch ihre klinische Erfahrung unterstützen [88]. Spohr beschreibt die Forschungs- und Studienlage zum Thema der medikamentösen Therapie als noch verbesserungswürdig [154].

Auftretende Organfehlbildungen, wie einige Herzfehler oder eine Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, können zum Teil operativ behandelt werden [103]. Seh- und Hörschwächen sollten früh detektiert und optimal ausgeglichen werden, um die Entwicklung des Kindes und das Alltagsleben zu erleichtern [154].

Als weitere Hilfsmaßnahme bietet es sich häufig für die betroffenen Kinder und ihre Familien an, die Angebote von Behindertenhilfen oder von betreuten Wohneinrichtungen in Anspruch zu nehmen [154].

Allgemein kann festgehalten werden, dass die Erarbeitung eines adäquaten und spezifischen Therapieschemas noch wenig ausgereift ist und weitere Forschung in diesem Bereich dringend benötigt wird [154].

4.7 Differentialdiagnosen der FASD

Dieser Abschnitt gibt einen Überblick über die Differentialdiagnosen der FASD. Die FASD umfasst die zuvor beschriebenen Untergruppen (siehe Kap. 4.3). Sie lässt sich aber in ihrer Gesamtheit zu anderen Erkrankungen und Syndromen abgrenzen [99].

Die Differentialdiagnosen lassen sich auf verschiedene Art einteilen. Einerseits geht es dabei um die Einteilung bezüglich der *Ursachen* [99]. Es gibt z. B. genetische, durch andere Substanzen (z. B. durch Valproat) ausgelöste oder neuropsychologische Differentialdiagnosen (siehe Anhang 22.1, S. I) [99].

Andererseits lassen sich auch für die einzelnen *Symptome* der FASD direkt verschiedene Differentialdiagnosen finden (siehe Anhang 22.2, S. I) [95, 99]. So kann beispielsweise nach Differentialdiagnosen für einzelne faziale Auffälligkeiten oder für neuropsychologische Veränderungen gesucht werden [99].

Eine relevante Gruppe in beiden Einteilungsformen ist die der Chromosomenveränderungen [95, 99]. Syndrome mit ähnlichen Merkmalen sind z. B. das Aarskog-Syndrom, das Cornelia-de-Lange-Syndrom, das Dubowitz-Syndrom, das Di-George-Syndrom oder die Trisomie 18 [95, 99]. Um eine genetische Ursache für die Veränderungen auszuschließen, sollte jedes Kind einer humangenetischen Diagnostik unterzogen werden, sofern die Diagnose unklar ist [154]. Im Allgemeinen ist jedoch das Auftreten eines solchen Syndroms viel seltener als das der FASD [154].

Die Unterscheidung der FASD zu neuropsychologischen Differentialdiagnosen gestaltet sich häufig kompliziert, weil die Komponenten zum Teil ähnlich sind und sich überlagern [44, 95, 99].

Außerdem muss in Betracht gezogen werden, dass betroffene Personen sowohl unter z. B. einer genetischen Erkrankung leiden können, als auch während der Schwangerschaft alkoholexponiert waren [99]. Unter anderem deshalb müssen Differentialdiagnosen in der FASD-Diagnostik gründlich geprüft werden [95]. Erschwerend kommt hinzu, dass die Unterscheidung zwischen tatsächlicher Differentialdiagnose, Symptom von FASD und Komplikation oder Folge von FASD nicht immer eindeutig erscheint [95].

4.8 Weitere relevante Begriffe

Im historischen Verlauf der Diagnostik wurden verschiedene weitere Begriffe im Zusammenhang mit den durch intrauterine Alkoholexposition ausgelösten Veränderungen verwendet. Im nachstehenden Abschnitt werden einige relevante Begriffe erläutert.

Im Jahr 1976 führten Majewski et al. den Begriff der *Alkoholembryopathie* ein (siehe Kap. 8.3.2) [107]. Dieser sollte zum Ausdruck bringen, dass die Schäden insbesondere in der Embryonalzeit entstehen würden und war angelehnt an andere durch Noxen verursachte Embryopathien (Thalidomidembryopathie, Rötelnembryopathie) [106, 107]. Der Begriff wird nicht mehr in der aktuellen deutschen Leitlinie verwendet.

Ein in Deutschland heute ebenfalls nicht mehr genutzter Begriff ist der der *fetalen Alkoholeffekte* (FAE). Dieser Begriff wurde 1978 ursprünglich von Clarren und Smith eingeführt (siehe Kap. 8.3.1) [46]. Aufgrund einer uneinheitlichen und missverständli-

chen Verwendung und der daraus resultierenden Unklarheiten bezüglich des Begriffs empfohlen bereits 1989 Clarren und Sokol auf dessen Nutzung zu verzichten [152]. Auch Aase, Jones und Clarren rieten 1995 in ihrem Artikel „Do we need the term „FAE?““ von der Verwendung des Begriffs ab [1].

Ein weiterer bedeutsamer, allerdings noch aktueller Begriff, ist die *pränatale Alkoholexposition* (PAE – *prenatal alcohol exposure* oder PEA – *prenatal exposure to alcohol*) [95]. PAE wird sowohl in den deutschen als auch in englischsprachigen Leitlinien verwendet [34, 95].

Der Begriff der *FAS-Phänokopie* beschreibt einen Zustand, bei dem gesichert ist, dass während der Schwangerschaft kein Alkoholkonsum der Mutter stattgefunden hat, während trotzdem andere diagnostische Kriterien der FASD erfüllt werden [13]. In diesem Fall ist die humangenetische Differentialdiagnostik besonders relevant, weil bereits neue Chromosomenveränderungen festgestellt wurden, die zu einem FASD-ähnlichen Phänotyp geführt haben [154]. Der Begriff wird eher als ein Platzhalter für ungeklärte genetische Veränderungen mit FASD-ähnlichem Aussehen verwendet, ohne dass tatsächlich ein Zusammenhang zu FASD bestünde [154].

Die uneinheitliche Verwendung von Begrifflichkeiten zum Thema FASD trägt wesentlich dazu bei, dass die Kommunikation bezüglich dieses Themas erschwert und die Vergleichbarkeit von Forschungsergebnissen gemindert wird [135].

5 Überblick über Alkoholkonsum während der Schwangerschaft

Dass Alkoholkonsum in der Schwangerschaft einen negativen Effekt auf das Kind haben kann, ist eine Erkenntnis, die erst seit Mitte des 20. Jahrhunderts langsam in das medizinische aber auch gesellschaftliche Denken vorgedrungen ist (siehe Kap. 8) [154]. Heute gilt die Ansicht, dass der einzig völlig sichere Weg, ein Kind vor FASD zu schützen, der Verzicht auf Alkoholkonsum der Mutter während der Schwangerschaft ist [42, 121, 154].

Weiterhin trinken aber in vielen Ländern Frauen auch während der Schwangerschaft Alkohol [137]. Das Ausmaß und die damit verbundenen Folgen sind weltweit unterschiedlich verteilt, was beispielsweise kulturelle oder religiöse Gründe hat [137]. (Risikofaktoren für Alkoholkonsum in der Schwangerschaft siehe Kap. 4.5).

Die Studie „*Gesundheit in Deutschland Aktuell*“ (GEDA), durchgeführt vom Robert-Koch-Institut mit Daten aus den Jahren 2009, 2010 und 2012, ermittelte anhand des AUDIT-C-Tests (Alcohol Use Disorder Identification Test – Consumption) (siehe Anhang 22.4, S. IV), dass ca. 20 % aller Schwangeren einen moderaten Alkoholkonsum hätten und immerhin ca. 8 % einen riskanten [53]. Bezüglich des Binge-Drinking (mindestens sechs oder mehr alkoholische Getränke bei einer Gelegenheit) ergab die Studie, dass ca. 12 % der Schwangeren dieses seltener als einmal pro Monat praktizieren würden, aber knapp 4 % jeden Monat [53]. 0,1 % der Frauen gaben an, mindestens jede Woche Rauschtrinken zu erleben [53].

Bei Studien zu diesem Thema muss beachtet werden, dass Daten über einen erfolgten Alkoholkonsum in der Schwangerschaft häufig den Risiken unterliegen, dass die Befragten keine ehrlichen Antworten geben oder sich nicht mehr genau erinnern können [97, 160].

Insgesamt zeigen diese Zahlen dennoch, wie relevant die Themen Alkohol in der Schwangerschaft und FASD in der Gesellschaft sein sollten.

6 Überblick über die Erstellung eines Diagnosesystems

Im folgenden Abschnitt wird zunächst der Begriff der *Diagnose* definiert. Anschließend soll erläutert werden, welche Ansprüche an ein Diagnosesystem gestellt werden und wie ein solches entsteht.

6.1 Definition Diagnose

Der Begriff *Diagnose* stammt aus dem Altgriechischen und bedeutet Erkenntnis oder Beurteilung [54, 69]. In der allgemeinen Online Brockhaus Enzyklopädie wird die Diagnose als „das Feststellen, Prüfen und Klassifizieren von Merkmalen mit dem Ziel der Einordnung zur Gewinnung eines Gesamtbildes“¹ definiert [54]. Die medizinische Definition im Brockhaus fügt noch die „Zuordnung der gefundenen Symptome zu einem Krankheitsbegriff“ und die „Abgrenzung gegen ähnliche Erkrankungen (Differentialdiagnosen)“² hinzu [55].

Gross beschreibt in seinem Buch „*Medizinische Diagnostik – Grundlagen und Praxis*“ (1969) die Diagnose als die wichtigste und zugleich häufig schwierigste ärztliche Leistung neben der Prognose und der Therapie [69]. Die Diagnose sei also in vielen Fällen als ein wesentlicher Zwischenschritt des ärztlichen Handelns zu betrachten [69].

Der Arzt steht mit jedem Patienten vor einer individuellen Situation, in der durch die Zusammenschau von Anamnese und Untersuchungsergebnissen das Erkennen einer Erkrankung, folglich die Diagnosestellung, ermöglicht werden soll [35, 69]. Diese wiederum erleichtert wesentlich die Kommunikation mit dem Kranken, seinen Angehörigen, mit Kollegen und den Umgang mit der Literatur und Forschung [69]. Aus dem jeweiligen Befund ergibt sich im nächsten Schritt die Entscheidung über das weitere Vorgehen und, wenn erforderlich, die Einleitung einer adäquaten und gerechtfertigten Therapie [35].

¹ (2018) Diagnose (allgemein), Brockhaus Enzyklopädie Online. <https://brockhaus.de/ecs/permalink/3194CF0F315934210E4FE26E9AB71578.pdf> (zuletzt geprüft 25.09.2018). NE GmbH | Brockhaus.

² (2018) Diagnose (Medizin), Brockhaus Enzyklopädie Online. <https://brockhaus.de/ecs/permalink/D6473A31AD97A104136DD6483AC613F9.pdf> (zuletzt geprüft 25.09.2018). NE GmbH | Brockhaus.

Zusätzlich betont Gross auch, dass die Diagnose als etwas Dynamisches betrachtet werden solle, das im Laufe der Zeit Änderungen unterläge [69]. Er bezieht sich dabei sowohl auf den Krankheitsverlauf als auch auf den aktuell wandelbaren Stand der Wissenschaft und zusätzlich auf den Zeitpunkt der Feststellung einer Krankheit, der wiederum Auswirkungen auf den Verlauf haben könne [69].

Damit während des diagnostischen Prozesses und den potentiell darauffolgenden Schritten die Qualität gesichert werden kann, dient heute in vielen Fällen die evidenzbasierte Medizin mit ihren standardisierten wissenschaftlichen Methoden und Instrumenten als Grundlage (siehe Kap. 10) [7, 65, 172].

6.2 Stellung einer Diagnose

Im medizinhistorischen Verlauf hat eine sichtbare Wandlung der diagnostischen Methoden stattgefunden [69]. Während über viele Jahrhunderte hinweg verschiedene Theorien zur Entstehung von Erkrankungen kursierten, erfolgte durch zunehmende anatomische Kenntnisse, durch ein ausgedehnteres Verständnis für den menschlichen Körper und schließlich durch den erhöhten Einsatz apparativer Hilfsmittel (z. B. Stethoskop und Bildgebung) eine Weiterentwicklung der diagnostischen Methoden und Möglichkeiten [69]. Heute lässt sich der diagnostische Prozess, wie in der folgenden Abbildung dargestellt, in ein mehrschrittiges Modell unterteilen (siehe Abbildung 10, S. 44) [69].

Laut Gross würde zunächst eine Akkumulation stattfinden, das heißt eine Sammlung von Fakten rund um den Patienten und dessen Zustand [69]. Diese Stufe beinhaltet die Erhebung der Vorgeschichte und aktuellen Beschwerden, die Untersuchung des Kranken und die Feststellung seiner Symptome, die Durchführung ergänzender Untersuchungen und das Beobachten des Krankheitsverlaufs [69].

Im Anschluss müssten diese erhobenen Parameter bewertet und analysiert werden [69]. Dadurch sei es möglich, die Hauptmerkmale und Leitsymptome zu identifizieren, die schließlich zu einer Arbeitsdiagnose führen könnten [69, 138].

Im Anschluss sollten die Ergebnisse dann mit persönlichem Erfahrungswissen und der Literatur, z. B. auch mit aktuellen Leitlinien, verglichen werden [69]. Dieser Schritt

sei in vielen Fällen besonders stark durch die Intuition und den Vergleich mit früher gemachten Erfahrungen geprägt [69].

Im letzten Schritt müsse eine Auswahl zwischen den möglichen Diagnosen getroffen und so die wahrscheinlichste Enddiagnose benannt werden [69].

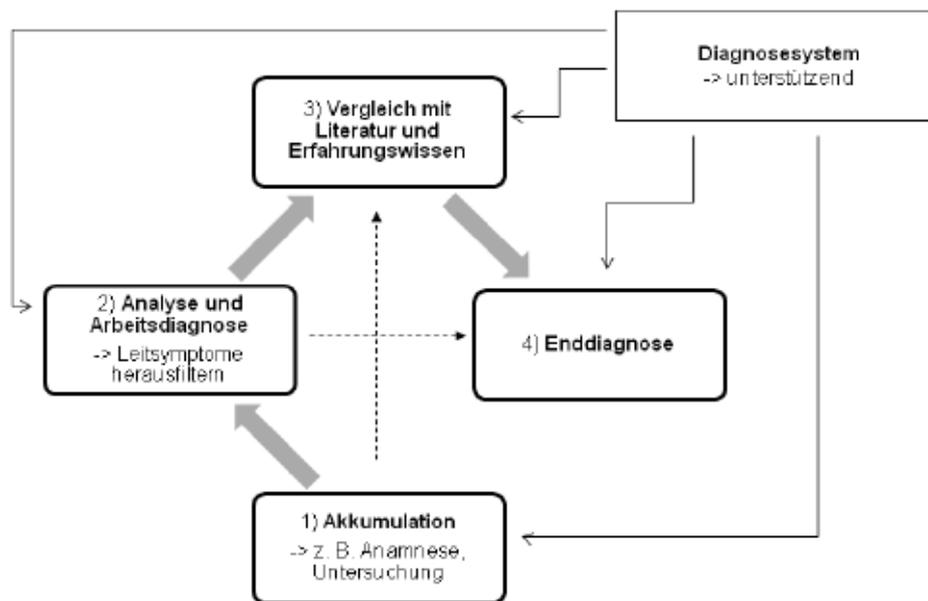


Abbildung 10 Ablauf der Diagnostik [42, 98]

Der zuvor dargestellte Ablauf stellt den Prozess der Diagnosestellung lediglich vereinfacht dar und ist deshalb nicht für jeden Einzelfall anwendbar. Insgesamt lässt sich festhalten, dass eine Diagnose häufig einen Kompromiss aus der erwünschten Typisierung und der dennoch notwendigen Individualisierung des Einzelfalls darstellt [69].

6.3 Unterstützung der Diagnostik durch ein System

Der Begriff *Diagnosesystem* wird in diesem Zusammenhang als ein System verstanden, das die Diagnostik unterstützen soll, bestimmte Symptome der richtigen Diagnose zuordnen zu können. Folglich wird ein positiver Einfluss auf einen Problemlösungsprozess erwirkt [138]. Das System kann beispielsweise in Form von Handlungsempfehlungen im Rahmen einer Leitlinie präsentiert werden (siehe Kap.10) [7, 172].

Im Gegensatz dazu steht die Verwendung des Begriffs *Diagnosesystem* für Verzeichnisse, in denen Diagnosen systematisch aufgelistet werden [69, 78]. Beispiele hierfür sind der ICD-10 Katalog oder das DSM-V System (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health, number 5*) [12, 78]. Die Verwendung solcher Klassifikationssysteme soll die Einheitlichkeit, Vergleichbarkeit und statistische Verwertbarkeit der Diagnosen unterstützen [69].

6.3.1 Anforderungen an ein Diagnosesystem

Um den Prozess der Diagnosestellung zu erleichtern, hat es sich als hilfreich erwiesen, Systeme einzusetzen. In diesem Abschnitt werden die Anforderungen, die an ein solches System gestellt werden, erläutert.

Im Allgemeinen sollte ein diagnostisches System wohldefinierte Kategorien enthalten, unkompliziert anwendbar, deutlich strukturiert, evidenzbasiert und nach wissenschaftlichen Regeln konzipiert sein, um auf diese Weise den diagnostischen Entscheidungsprozess erleichtern zu können [7, 172].

Zusätzlich sollte die Verwendung eines solchen Systems eine Erleichterung für Ärzte, Patienten, Pflegekräfte und weitere in den Krankheitsprozess involvierte Personen darstellen und letztendlich zu einer optimierten Versorgung und einem besseren Outcome für die Patienten führen [7, 138, 172]. Das System muss dementsprechend für ein breites Spektrum an Benutzern bereitstehen und auch Personen mit weniger Erfahrung die Möglichkeit bieten, die richtige Diagnose zu stellen oder nachzuvollziehen [138, 172]. Nur so können die Allgemeingültigkeit, die Verständlichkeit und die Verlässlichkeit gewährleistet sein [95, 138, 160].

Die einheitliche Verwendung diagnostischer Systeme trägt dazu bei, vergleichbare Daten zu sammeln, auszuwerten und somit die Forschung zu unterstützen [160, 172]. Außerdem können Diagnosesysteme dazu führen, dass die gesellschaftliche und politische Aufmerksamkeit für spezielle Themen gesteigert wird, wodurch z. B. Betroffenen mehr Unterstützung geboten werden kann [172].

Desweiteren soll das System zusätzliches Wissen bereitstellen, das allen Nutzern zur Verfügung steht [138]. Beispiele hierfür können neben Hintergrundwissen auch

Handlungsempfehlungen sowie Illustrationen und Anleitungen zur Merkmalserhebung sein [138].

Ebenso sollte die Gütequalität der Testverfahren des Diagnosesystems hoch sein, damit eine zuverlässige Treffsicherheit erreicht und dadurch Fehldiagnosen vermieden werden können [7, 52, 65, 172]. Eine hohe Objektivität, Reliabilität und Validität sind Zeichen dieser Qualität [52, 65]. Die Objektivität beschreibt, dass die Daten weitgehend unabhängig vom Einfluss des Untersuchers erhoben werden können, sie also nicht subjektiv sind [65]. Die Reliabilität ist ein Maß für die verlässliche Wiederholung von Testergebnissen [65]. Bei erneuter Testung unter gleichen Bedingungen sollte bei quantitativen Messwerten im Sinne der Reproduzierbarkeit mit hoher Präzision dasselbe Ergebnis entstehen [65]. Um eine hohe Validität zu gewährleisten, wird ein System so konzipiert, dass es das misst, was es zu messen vorgibt [65].

Außerdem kann nach der Stellung der Diagnose die Zuverlässigkeit dieser Entscheidung mit Hilfe der Spezifität und Sensitivität bewertet werden [65]. Beide sollten möglichst hoch, das heißt nah an 1 (= 100 %) liegen [65]. Eine hohe Spezifität wird erreicht, wenn das diagnostische Verfahren spezifisch für die gesuchte Krankheit ist [65]. Ist das Verfahren allerdings weniger spezifisch, werden auch Gesunde unzutreffend als krank diagnostiziert [65]. Eine hohe Sensitivität hingegen liegt vor, wenn das betrachtete Verfahren tatsächlich Kranke zutreffend als solche identifiziert [65].

Ebenfalls in Betracht gezogen werden sollte eine Kosten-Nutzen-Abwägung der Diagnostik [138]. Wenn ein diagnostischer Ablauf beispielsweise außerordentlich aufwendig ist und keine relevanten therapeutischen Konsequenzen nach sich zieht, könnte auf die Diagnostik verzichtet werden [138].

Bei der Erstellung jedes Diagnosesystems ist es zudem bedeutsam, sich allgemein über die Vor- und Nachteile der Diagnosestellung bewusst zu sein, damit diese tatsächlich einen Nutzen haben kann (siehe in Bezug auf FASD Punkt 7) [160]. Leitlinien und diagnostische Systeme führen nicht immer nur zu einer Verbesserung für alle Nutzer [172]. Mögliche Fehlbehandlungen, das Übersehen individueller Situationen, die Berufung auf zweifelhafte Studienergebnisse als Grundlage der Leitlinie oder Interessenkonflikte der Leitlinienersteller sind Beispiele solcher Limitierungen [172].

6.3.2 Entwicklung eines unterstützenden Systems

Im Folgenden wird der theoretische Ablauf der Erstellung eines unterstützenden Systems dargestellt, ohne dabei auf mathematische Berechnungen einzugehen. Die Diagnostik sollte dabei als Prozess verstanden werden, dessen Abläufe regelmäßig überprüft, weiterentwickelt und angepasst werden müssen [69].

Inzwischen existieren Instrumente, die dem Erstellungsprozess eines solchen Systems einen Rahmen bieten [7, 9]. Auf diese Weise findet eine Qualitätssicherung statt, sodass die Diagnostik weniger auf intuitiven Entscheidungen als auf statistisch validierten Ergebnissen beruht (vergleiche dazu Kap.10) [7, 9].

Innerhalb dieses Rahmens muss zunächst der Problembereich (z. B. Alkoholschäden) benannt und definiert werden, für den das diagnostische System gelten soll [138, 150]. Im Anschluss erfolgt eine Recherche, die das Wissen in diesem Bereich vergrößert [9]. Außerdem wird überprüft, ob möglicherweise schon diagnostische Systeme zu dem betreffenden Thema existieren [9, 10]. Es erfolgt eine kritische Auseinandersetzung mit den gefundenen Ergebnissen der Recherche [9]. Diese sollte bereits die Bewertung der Evidenz mit einschließen [150]. Ebenfalls sollte bereits zu diesem Zeitpunkt ein Dialog zwischen potentiellen Anwendern der Leitlinie, Patienten und Experten stattfinden [150].

Nachdem ein hohes Verständnis für den Problembereich erlangt wurde, werden Merkmale und besonders Leitsymptome identifiziert [138]. Hilfreich für diesen Prozess ist es, alle möglichen Lösungen aufzuzählen und so nach stereotypen Lösungsmustern zu suchen (z. B. Wachstumsveränderungen, Gesichtsveränderungen, ZNS-Auffälligkeiten) [138].

Anschließend werden Tests / Untersuchungen / Fragegruppen entwickelt und formuliert, die die Merkmalsbestimmung erleichtern (z. B. Messung von Größe oder Gewicht) [138]. Zu beachten ist, dass jeweils mit Ungenauigkeiten bezüglich der Testergebnisse oder Merkmalerhebung gerechnet werden sollte, ebenso wie Falschangaben in Befragungen möglich sind [138].

Es erfolgt außerdem eine Interpretation, Gewichtung und Einteilung dieser Merkmale und ihrer Testergebnisse in verschiedene Ergebnisgruppen, die dann einzelne konkret definierte Diagnosen ergeben (z. B. FAS, pFAS, ARND) [69, 138, 150, 160]. Die

Gewichtung kann sich beispielsweise danach richten, welche Merkmale besonderen Einfluss auf die Prognose haben [69]. Merkmale können zusätzlich abstrahiert werden, indem quantitative Testergebnisse in qualitative umgewandelt werden (z. B. Beurteilung der Körpergröße anhand einer Perzentilenkurve) [138].

Die Abgrenzung der unterschiedlichen Diagnosegruppen voneinander kann durch Cut-off-Werte definiert werden [138, 160]. Dadurch wird festgelegt, wie eng oder weit ein Kriterium gefasst wird, wobei jeweils das Risiko der Über- oder Unterdiagnostik mit in Betracht gezogen werden muss [160]. Dieser standardisierte Umgang mit Kriterien und Merkmalen kann auch als kriteriumsorientierte und operationalisierte Diagnostik bezeichnet werden [29].

Im letzten Schritt können eine oder mehrere Darstellungsformen für das erarbeitete System gewählt werden [9, 138]. Beispiele hierfür sind Fließtexte, Tabellen oder Entscheidungsbäume [9, 138]. Auf die Relevanz der Darstellung wird in Kapitel 15.1.6 näher eingegangen.

Gross fasst den diagnostischen Prozess zusammen, indem er schreibt „*Die Wahrscheinlichkeit einer Diagnose ist ein (prospektiver) Schluß aus (retrospektiven) Häufigkeiten (...)*“³ der Diagnose [69]. So würde jeweils nur die wahrscheinlichste Diagnose ermittelt, die jeweils als Kompromiss zu verstehen sei [69].

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Merkmale mit ihren Tests, die Einteilung in verschiedene Untergruppen, sowie die Darstellungsform des diagnostischen Ablaufs als variable Parameter des diagnostischen Systems anzusehen sind.

³ Gross R (1969) Medizinische Diagnostik - Grundlagen und Praxis. Springer, Berlin, Heidelberg. S. 116

7 Vor- und Nachteile der Diagnostik der FASD

In Bezug auf die FASD stellt sich, wie in Kapitel 2 als wesentliche Fragestellung beschrieben, die Frage, ob die Vor- oder Nachteile eines spezifischen Diagnosesystems und damit die Stellung der richtigen Diagnose überwiegen. Außerdem wird geprüft, ob eine weitere Ausarbeitung und Optimierung eines solchen Systems angestrebt werden sollte.

7.1 Nachteile der FASD-Diagnostik

Das Stellen einer Diagnose bietet nicht immer nur Vorteile. So ist es denkbar, dass die FASD-Diagnose dazu führt, dass es zu Schuldgefühlen der Mütter, zu Schuldzuweisungen von außen, zu Stigmatisierungen und Isolation der Betroffenen und deren Familien kommt [75, 122, 146, 167]. In Bezug auf diese erzeugten Reaktionen wurden Parallelen zu der Stigmatisierung von Kindern drogenabhängiger Menschen oder HIV-Positiver festgestellt [41, 75, 79]. Ebenfalls denkbar wären Schuldzuweisungen zwischen den Eltern, die sich wiederum negativ auf das Familienleben auswirken könnten [75, 167].

Zusätzlich dient die Diagnose in einigen Fällen als Ausrede für ein bestimmtes Verhalten oder das Nichterreichen von Zielen der Kinder – dies teilweise im Sinne von selbsterfüllenden Prophezeiungen (self-fulfilling-prophecy) [75, 160].

Da für alle Unterformen der FASD, abgesehen vom Vollbild, zurzeit keine individuellen Therapien existieren, kommt es zu einer Diagnose ohne spezifische Konsequenzen, die dann wiederum hauptsächlich das Risiko einer Stigmatisierung ohne Abhilfe hervorrufen könnte [75]. Ebenso besteht die Gefahr der Benachteiligung gleichwertig betroffener Gruppen ohne konkrete Diagnose, wenn diese nicht dieselbe Förderung erhalten wie FASD-Kinder [75, 167].

Ein weiterer Aspekt ist, dass das Risiko einer falsch-positiven FASD-Diagnose beachtet werden muss [95]. Eine solche könnte zu einer fälschlichen Schuldzuweisung der Mutter oder einer Fehlbehandlung führen [95].

Darüber hinaus beschreibt Astley, dass der individuelle Zustand betroffener Personen und die deshalb notwendige Hilfe jeweils im Vordergrund stehen sollten [16].

Diese Aussage könnte zu der Annahme führen, dass die Diagnosestellung nachrangig sei.

7.2 Vorteile der FASD-Diagnostik

Neben den genannten Nachteilen existieren auch viele Vorteile der Diagnostik.

Ein strukturiertes und praktikabel anzuwendendes System kann zu einer früheren Diagnose führen, die wiederum zu einer frühzeitigen und besseren Betreuung und Förderung der betroffenen Kinder und ihrer Angehörigen beizutragen in der Lage ist [75]. Das Sichtbarwerden der Diagnose erleichtert also die Suche nach Lösungen für den Umgang mit der Situation [154].

Durch die frühere Einleitung fördernder Maßnahmen ist es dann häufig möglich, den Alltag und das Zusammenleben in den betroffenen Familien zu erleichtern, folglich die Lebensqualität zu erhöhen [75, 95, 167].

Die Kinder werden durch frühe Unterstützung anders auf ihre Zukunft vorbereitet [164]. Z. B. ist es denkbar, dass dies durch die Förderung von Stärken gelingt, so dass den Kindern später ein eigenständigeres Leben ermöglicht wird [75, 167]. Durch spezifisches Training scheinen soziale Kompetenzen langfristig gestärkt werden zu können [127].

In einer Studie von Streissguth et al. aus dem Jahr 2004 konnte gezeigt werden, dass ein früher Diagnosezeitpunkt dazu beiträgt, dass das Risiko eines Schulabbruchs, für Konflikte mit dem Gesetz, für unangemessenes sexuelles Verhalten oder für Alkohol- und anderen Drogenkonsum gesenkt werden kann [163].

Zusätzlich bietet eine FASD-Diagnose den Betroffenen und dem Umfeld eine Erklärung für den Zustand und das Verhalten der betroffenen Kinder, weil sie dem „*Andersein*“ einen Grund gibt [75, 146, 154]. Das Wissen, dass es tatsächlich eine Ursache für dieses Verhalten gibt, senkt die Erwartungshaltung an die Betroffenen und erleichtert das Verständnis und damit den Umgang mit ihnen [75, 97, 146]. Eltern und insbesondere Pflegeeltern kann durch die Diagnose erspart werden, dass ihnen Erziehungsfehler vorgeworfen werden, die zu Schuldgefühlen führen [103]. So kann beispielsweise eine FASD-Diagnose den Blick auf delinquentes Verhalten eines Betroffenen verändern [45].

Durch die Diagnose ist es ebenfalls möglich, die Kommunikation über das Thema im Umfeld, in der Schule oder bei sozialen Einrichtungen und Behörden zu erleichtern [75, 167]. Außerdem wird es unkomplizierter, in Kontakt zu anderen ebenfalls betroffenen Familien zu treten und an einem Austausch über die Erkrankung teilzuhaben [75, 167].

Weitere Störungen, die häufig in Verbindung mit einer FASD stehen, werden möglicherweise früher entdeckt und können zeitnah effektiv behandelt werden [95, 154]. So gelingt es Komorbiditäten und Folgeerkrankungen in ihrem Auftreten einzuschränken [95, 154, 167].

Desweiteren kann die Diagnose eine präventive Wirkung haben [75]. Wenn der Alkoholkonsum der Mutter mehr Aufmerksamkeit erhält, besteht die Möglichkeit, neue Fälle von FASD in der Familie zu verhindern und auch so langfristig eine Reduktion der FASD-Inzidenz zu erreichen [43, 75, 95]. Die Diagnose beim Kind hat also potentiell auch eine positive Auswirkung auf die Mutter und deren Leben [160]. Mütter erhalten durch die Diagnosestellung in vielen Fällen Hilfe, ihren Alkoholkonsum einzuschränken [160]. Dadurch kann betroffenen Kindern eher ermöglicht werden, bei der eigenen Mutter aufzuwachsen, anstatt in einer Pflegefamilie zu leben [160].

Auch eine Studie aus Münster, veröffentlicht von Alex und Feldmann (2012) konnte einen positiven Effekt der frühzeitigen Diagnosestellung nachweisen [8]. Eine frühe Diagnose würde zu einer besseren sozialen und emotionalen Entwicklung der Betroffenen in ihrem Umfeld führen [8]. Ebenso könnten Selbstzweifel, Versagensängste und Sorgen der Pflege- und Adoptiveltern gemindert werden [8]. Bedeutsam sei aber insgesamt, dass überhaupt eine Diagnose gestellt würde [8].

Ein zusätzlicher Aspekt sind die enormen Kosten, die durch FASD entstehen. Durch eine frühe Diagnostik und Minderung von Sekundärerkrankungen können diese möglicherweise reduziert, sowie durch effektive Präventionsarbeit weitgehend vermieden werden [141, 157]. Die Stichprobenuntersuchung einer noch unveröffentlichten Studie aus Münster (2018), in der Kinder aus Nordrhein-Westfalen untersucht wurden, ergab bis zum Alter von 18 Jahren Kosten in Höhe von ca. 270 000 Euro pro Kind [87]. Beispielsweise hat auch der kanadische Staat jährlich große Mehrausgaben, die durch von FASD Betroffene ausgelöst werden [157]. So zeigte die Berechnung in ei-

ner Studie von Stadel et al. aus dem Jahr 2009 bei einer angenommenen FASD-Prävalenz von 1 % (eingeschlossen Patienten 0 bis 53 Jahre) insgesamt jährliche Ausgaben von 5,3 Billionen kanadischer Dollar (ca. 3,55 Milliarden Euro, Stand September 2018) [157]. Dabei wurden als die größten Kostenfaktoren die Ausbildung (28 %) und medizinische Versorgung (35 %) identifiziert [157].

7.3 Zwischenergebnis – Betrachtung der Vor- und Nachteile der FASD-Diagnostik

Insgesamt zeigt sich, wie komplex ein diagnostischer Prozess sein kann. Besonders relevant erscheinen dabei der stets mögliche Wandel und die jeweils nötige Suche nach Kompromissen.

In Bezug auf die Erörterung der Vor- und Nachteile der FASD-Diagnosestellung lässt sich feststellen, dass das Thema eine große Sensibilität erfordert. Dennoch scheinen insgesamt die Vorteile der Diagnostik, insbesondere der frühzeitigen, zu überwiegen.

Die Diagnosestellung erleichtert die Kommunikation über die FASD. Sie bewirkt einen erleichterten Zugang zu Förderung und Unterstützung, sowohl der Betroffenen, als auch der Familien. Auf diese Weise kann eine Steigerung der Lebensqualität und ein verbesserter Umgang mit der FASD erreicht werden. Zusätzlich spielt der präventive Aspekt eine bedeutende Rolle, wenn bedacht wird, dass die FASD einerseits vollständig vermieden und andererseits nicht geheilt werden kann.

Die aufgeführten Nachteile sind zwar relevant, müssen bedacht werden und einen sensiblen Umgang finden. Sie sollten aber keinesfalls zur Unterlassung einer Diagnosestellung führen. Außerdem sollte in jedem Fall eine individuelle Betrachtung der Einzelfälle erfolgen, weil eine Diagnosestellung keine zwingende Voraussetzung für die Einleitung von Fördermaßnahmen darstellt.

Um den Prozess der Diagnosestellung zuverlässig unterstützen zu können, ist es hilfreich, sich eines Systems zu bedienen. Bereits in den ersten Kapiteln dieser Arbeit wird dargestellt, dass sich der diagnostische Prozess der FASD komplex gestaltet. Um die Bedeutung eines FASD-Diagnosesystems und der Möglichkeiten der Optimierung besser einschätzen zu können, ist es relevant sich mit dem historischen

Verlauf und mit bisher entstandenen Systemen auseinanderzusetzen. Auf den Erstellungsprozess der deutschen FASD-Leitlinie wird in Kapitel 10 eingegangen.

8 Historische Entwicklung FAS(D)-Diagnostik

Im folgenden Abschnitt wird, wie in Kapitel 2 beschrieben, die Geschichte der FASD und zunächst des FAS im historischen Verlauf dargestellt, um die Entwicklung der diagnostischen Kriterien und die ihnen zugrunde liegenden Forschungsergebnisse im geschichtlichen Kontext einordnen zu können. Diese Darstellung soll das Verständnis der Entstehung der verschiedenen Diagnosesysteme (siehe Kap. 9 und 10) erleichtern. Eine tabellarische Zusammenfassung des historischen Verlaufs findet sich im Anhang 22.5, S.IX.

8.1 Erste Schritte auf dem Weg der Entdeckung des fetalen Alkoholsyndroms

Bereits in der Bibel, im Buch der Richter (Kap. 13, Vers 3 und 4), wird der Frau vom Alkoholkonsum während der Schwangerschaft abgeraten: *„Eines Tages erschien ihr der Engel des Herrn und sagte: Du bist unfruchtbar und hast keine Kinder bekommen, aber jetzt wirst du schwanger werden und einen Sohn gebären. Sieh zu, dass du während der Schwangerschaft weder Wein noch Bier trinkst und keine unreinen Speisen isst“* [71, 173]. Allerdings ist umstritten, ob diese Empfehlung tatsächlich wegen der vermuteten schlechten Auswirkung auf das Kind geschah und nicht eher, damit das Kind auch schon vor der Geburt ein besonders reines, religiöses Leben beginnen könnte [3].

Auch griechische Philosophen wie Aristoteles oder Platon setzten sich mit den Auswirkungen des Alkohols auf die Nachkommen auseinander [4]. Dabei bezogen sie sich allerdings besonders auf den Alkoholkonsum des Vaters zum Zeitpunkt der Empfängnis und können deshalb im eigentlichen Sinne nicht zu den Entdeckern des fetalen Alkoholsyndroms gezählt werden [4].

Dass möglicherweise der mütterliche Konsum einen negativen Einfluss auf die Kinder haben könnte, ergab sich für einige Wissenschaftler aus der sogenannten *Gin-Epidemie* in England [103]. Zwischen 1720 und 1750 waren dort die Preise für Gin auf so niedrige Summen gefallen, dass er allen sozialen Schichten uneingeschränkt zur Verfügung stand [103]. In Aufzeichnungen wurden Beobachtungen dokumentiert, die Kinder von trinkenden Müttern als schwach und kränklich oder gar nicht lebensfähig beschrieben [103]. Diese Feststellungen und der tatsächliche Grund für das

kränkliche Aussehen sind aber umstritten [5]. Möglicherweise sind sie auf eine schlechte Ernährung und ärmliche Verhältnisse zurückzuführen [5].

Einen Einblick in die Lebensumstände zu dieser Zeit gibt ein Stahlstich von William Hogarth (siehe Abbildung 11, S.55) [103].



Abbildung 11 „Gin Lane“, Stahlstich um 1756
von William Hogarth (public domain)

Diese Beobachtungen gerieten allerdings in der Folge in Vergessenheit [5]. So blieben die Auswirkungen des mütterlichen Alkoholkonsums bis zum Ende des 19. Jahrhunderts nahezu unbeachtet [100, 173].

Verschiedene Autoren kritisieren, dass diese angeblich frühen Beschreibungen des negativen Einflusses der intrauterinen Alkoholexposition nicht im historischen Kontext betrachtet würden [3, 144]. Stattdessen wären Interpretationen so erfolgt, dass der Nachweis dieses negativen Effekts vor dem Hintergrund des heutigen Wissens nur scheinbar glaubhaft in ihnen zu finden sei [3, 144].

Im Jahr 1899 veröffentlichte dann der britische Gefängnisarzt Sullivan einen Artikel („*A Note on the Influence of Maternal Inebriety on the Offspring*“), in dem er seine Beobachtungen und Studienergebnisse über alkoholtrinkende Mütter darlegte [154,

166]. Er hatte Untersuchungen an Frauen in Gefängnissen durchgeführt und war zu dem Schluss gekommen, dass Alkoholkonsum während der Schwangerschaft einen direkten toxischen Einfluss auf den Embryo und auf dessen Entwicklung habe [166]. Sullivan bezog sich besonders auf den Vergleich der Fehlgeburten und Kindersterblichkeit bei trinkenden Frauen und bei Frauen, die durch ihre Inhaftierung zur Abstinenz gezwungen waren [166]. Gleichzeitig wies er darauf hin, dass das familiäre Umfeld und der Alkoholkonsum in der gesamten Familie ebenfalls einen Einfluss auf die Kindersterblichkeit hätten [166]. Sullivans Ergebnisse fanden jedoch zunächst wenig Gehör, wohl auch weil weiterhin dem väterlichen Alkoholkonsum ein größerer Einfluss auf die Entwicklung des Kindes zugeschrieben wurde [100].

8.2 Die Entdeckung des fetalen Alkoholsyndroms

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden die Symptome des FAS im Rahmen verschiedener Forschungsarbeiten bereits präzise beschrieben, dann aber häufig anderen Ursachen, wie z. B. der Syphilis, zugeordnet [100]. Es dauerte bis zum Ende der 1950er Jahre, bis in Frankreich erneut Studien zu diesem Thema veröffentlicht wurden und die Unbedenklichkeit des Alkoholkonsums während der Schwangerschaft in Frage gestellt wurde [100].

Rouquette veröffentlichte 1957 in Paris eine Studie (*„Influences of the parental alcoholic intoxication on the physical and psychological development of young children“*), in der sie die Untersuchungsergebnisse von Kindern, deren Eltern während der Schwangerschaft Alkohol konsumiert hatten, darstellte [100]. Auffälligkeiten zeigten dabei besonders die Kinder, deren Mütter Alkohol getrunken hatten [100].

Eine zweite Studie, durchgeführt von Lemoine et al. in Nantes, sollte dazu beitragen, einen Grund für bis dahin unerklärliche Muskeldystrophien bei Kindern zu finden [100]. Lemoine stellte anhand der Untersuchung von 127 Kindern fest, dass die Ursache im mütterlichen Alkoholkonsum während der Schwangerschaft zu finden sei [100, 101]. Im Jahr 1968 veröffentlichte er dazu einen Artikel (*„The children of alcoholic mothers, observed anomalies, discussion of 127 cases“*), in dem er detailliert die kraniofazialen Veränderungen, Wachstumsverzögerungen und psychomotorischen Einschränkungen der Kinder beschrieb [100, 101].

Dass die Einteilung dieser Auffälligkeiten sich teilweise auch noch heute in der aktuellen deutschen Diagnoseleitlinie wiederfinden lässt, zeigt Tabelle 2 (siehe Tabelle 2, S. 57) [101].

	Kategorie	Untermerkmale	S3-Leitlinie
A	Gesicht	- Auffälligkeiten am Profil - Auffälligkeiten am Gesicht	Faziale Auffälligkeiten
B	Wachstumsstörungen	- vermehrte Frühgeburtenrate - niedriges Geburts-/ und Körpergewicht - hypotropher Körper, besonders auf die Länge bezogen	Wachstumsauffälligkeiten
C	Weitere Fehlbildungen	- Malformationen verschiedener Organsysteme	
D	Psychomotorische Auffälligkeiten	- Intelligenzminderung - Verhaltensauffälligkeiten - Sprachentwicklungsverzögerungen	ZNS-Veränderungen

Tabelle 2 Einteilung nach Lemoine, 1968 [92, 101] und Vergleich mit der deutschen S3-Leitlinie [95]

Aber auch diese Arbeit wurde von vielen Pädiatern in Frankreich und im übrigen Europa ignoriert und international zunächst nicht beachtet [154], bis im Jahr 1972 Ulleland in Seattle einen Artikel mit dem Titel „*The Offspring Of Alcoholic Mothers*“ veröffentlichte [168]. In diesem beschrieb sie Beobachtungen, die an Kindern vorgenommen worden waren, deren Mütter einen chronischen Alkoholkonsum angaben [168]. Den Kindern waren eine geringe Körpergröße und ein niedriges Gewicht bei der Geburt sowie ein anschließend verlangsamtes Wachstum gemein [168]. Ulleland warnte in diesem Zusammenhang vor dem chronischen Alkoholkonsum in der Schwangerschaft und den möglicherweise lebenslangen Konsequenzen für die Kinder [168].

Im folgenden Jahr 1973 erschienen im *Lancet* die Artikel „*Pattern Of Malformation In Offspring of Alcoholic Mothers*“ (Ulleland, Jones, Smith und Streissguth) und „*Recognition Of The Fetal Alcohol Syndrome In Early Infancy*“ (Jones, Smith) [81, 82, 100]. In diesen wurden weitere Fallberichte zu den mit intrauteriner Alkoholexposition zusammenhängenden kindlichen Veränderungen publiziert [100]. So wiesen auch diese Wissenschaftler darauf hin, dass die betroffenen Kinder ihre morphologischen Auffälligkeiten und kognitiven Beeinträchtigungen im Sinne von Wachstumsveränderungen und Entwicklungsverzögerungen am ehesten durch den ausgeprägten Alko-

holkonsum ihrer Mütter während der Schwangerschaft erhalten hätten [81, 82, 154]. In diesem Zusammenhang nannten sie die alkoholbedingten Auffälligkeiten bereits *fetales Alkoholsyndrom* (Fetal Alcohol Syndrome) [81].

Die folgende Abbildung (siehe Abbildung 12, S. 58) gibt einen Überblick über die beobachteten Symptome des Syndroms [81].

ABNORMALITIES IN THE THREE PATIENTS IN THE PRESENT STUDY PLUS THE PREVIOUS EIGHT PATIENTS WITH THE FETAL ALCOHOL SYNDROME	
Abnormality	No. affected
<i>Performance :</i>	
Prenatal growth deficiency	11
Postnatal growth deficiency*	10
Developmental delay*	10
<i>Craniofacies :</i>	
Microcephaly	10
Short palpebral fissures	11
Epicanthal folds	4
Maxillary hypoplasia	7
Cleft palate	2
Micrognathia	3
<i>Limbs :</i>	
Joint anomalies	8
Altered palmar crease pattern	8
<i>Other :</i>	
Cardiac anomalies	7
Anomalous external genitalia	4
Capillary hæmangiomas	4
Fine-motor function	9

The number of patients with each abnormality includes only those patients for whom a definite decision could be made. Joint anomalies consist of limitation of motion at elbow, interphalangeal and metacarpal-phalangeal joints, and/or hip dislocation. Fine-motor dysfunction consists of tremulousness, weak grasp, and/or poor eye/hand coordination.

* Not assessed in patient 2, who died 5 days after birth.

Abbildung 12 Beschreibung der Symptome des FAS von Jones und Smith, 1973 [50]

In diesen ersten Fallreporten ging es zunächst vor allem darum, überhaupt einen Zusammenhang zwischen der intrauterinen Alkoholexposition und den sich daraus ergebenden negativen Auswirkungen für die betroffenen Kinder zu sehen [82].

Es wurde deutlich, dass diese Kinder große Ähnlichkeiten in verschiedenen Merkmalsgruppen aufwiesen [82]. So ergaben sich bereits zu diesem Zeitpunkt die folgenden Gruppen: kraniofaziale Veränderungen, Wachstumsveränderungen, Entwick-

lungsverzögerungen, ZNS-Veränderungen und weitere strukturelle Anomalien [73, 82].

8.3 Die weitere Entwicklung der FAS-Diagnostik – Wissenszuwachs

Nach der Entdeckung des FAS war es in einem nächsten Schritt relevant, das Wissen über die genauen Zusammenhänge, den Auslöser, die Pathomechanismen und die Ausprägungen zu erweitern, um anschließend daraus Schlüsse für den Umgang mit dem Syndrom ziehen zu können (siehe Abbildung 13, S. 59).

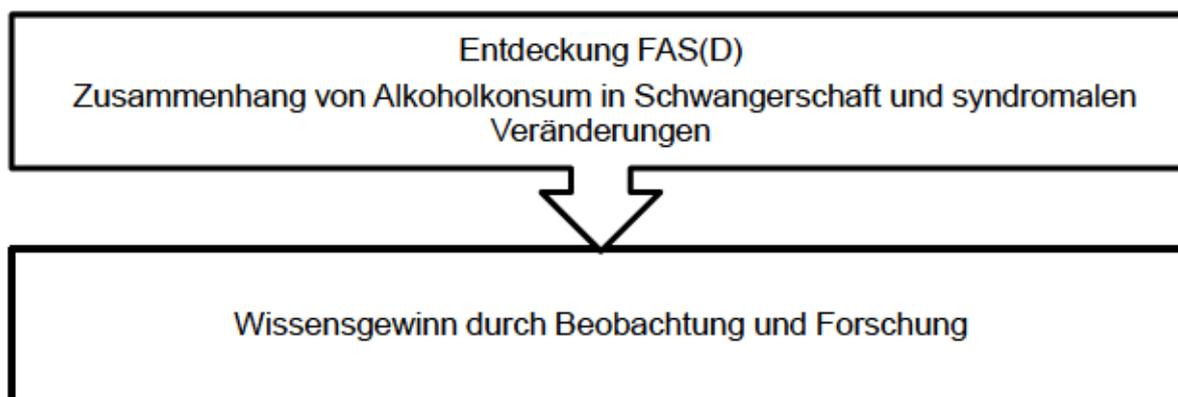


Abbildung 13 Wissensverarbeitung FAS(D)

Sowohl in Europa, als auch in den USA und Kanada widmeten sich Teams der Untersuchung des FAS und der weiteren Untergruppen [154].

Im Folgenden werden einige bedeutsame, an der Forschung beteiligte Personen sowie einige Eckpunkte des Wissenszuwachses, insbesondere mit Relevanz für das Verständnis der heutigen Diagnostik, genannt.

8.3.1 Die Entwicklung im Ausland

Hanson, Jones und Smith veröffentlichten in den USA noch weitere Berichte, in denen sie auch Bezug auf die bereits von Lemoine in Frankreich gemachten Beobachtungen nahmen [73]. In einem 1976 veröffentlichten Artikel sprachen sie sich bereits dafür aus, die mentalen Beeinträchtigungen als die schwerwiegendste Konsequenz für die Betroffenen anzusehen [73]. Zusätzlich beschrieben sie, dass der Zustand der Kinder sich nicht durch eine Mangelernährung der Mütter erklären ließe [73]. Sie nannten Forschungsergebnisse, denen zufolge in der Nabelschnur eines alkoholexponierten Kindes Ethanol nachgewiesen wurde [73]. Eine wesentliche weitere Er-

kenntnis war, dass es auch zu milderer Ausprägungen des FAS kommen könnte [73].

In einem 1978 erschienenen Bericht im *New England Journal of Medicine* von Clarren und Smith versuchten diese bereits Erklärungen für die verschiedenen Ausprägungen des Syndroms zu finden [46]. Sie beschrieben die Menge, den Zeitpunkt und die genetischen Gegebenheiten als Ursache und stellten gleichzeitig fest, dass nach aktuellem Stand der Forschung kein Cut-off-Wert für einen sicheren Alkoholkonsum in der Schwangerschaft beschrieben werden könne [46].

Clarren und Smith teilten die Symptome des Syndroms, ähnlich wie bereits Lemoine, in vier Kategorien ein, von denen heute drei noch verwendet werden [46]. So benannten sie die folgenden Gruppen: ZNS-Veränderungen, Wachstumsveränderungen, kraniofaziale Dismorphien und zusätzlich noch weitere kleinere und größere Malformationen [46]. Besonders den kraniofazialen Phänotyp erklärten sie dabei als typisch und unverwechselbar [46]. Auch sie beschrieben die ZNS-Veränderungen als gravierend, da sie kaum Ausprägungen des Syndroms ohne damit einhergehende mentale Retardierung finden konnten [46]. Dabei stellten sie fest, dass diese Einschränkungen tatsächlich auf die Alkoholexposition zurückzuführen seien und unabhängig vom Lebensumfeld der Kinder auftreten würden [46].

Clarren und Smith führten außerdem den Begriff der vermuteten fetalen Alkoholeffekte (FAE - „*suspected fetal alcohol effects*“) für Fälle ein, in denen sich die Ausprägungen der Veränderungen weniger stark zeigten [46].

Abschließend erwähnten sie, dass es noch viele offene Fragen bezüglich des FAS gäbe, obwohl der intrauterin teratogene Effekt des Alkohols erwiesen sei [46]. Dieses Erkenntnis führte zu der Annahme, dass das Syndrom irgendwann vollständig zu verhindern sei [46].

Im Jahr 1980 veröffentlichte Rosett einen Artikel („*A Clinical Perspective of the Fetal Alcohol Syndrome*“), in dem er vorschlug, sich auf unkomplizierte diagnostische Kriterien zu einigen [143]. Er hielt es für sinnvoll, die Diagnose FAS zu stellen, wenn bei den Kindern in allen folgenden Kategorien Auffälligkeiten festzustellen seien: Wachstum, ZNS und beim kraniofazialen Erscheinungsbild (siehe Tabelle 3, S. 61) [143]. Die Diagnose könne dabei in verschiedenen Altersstadien gestellt werden [143]. Je-

doch wies er darauf hin, dass sich besonders die ZNS-Veränderungen erst ab einem gewissen Alter nachweisen ließen [143].

Rosett benannte es als problematisch, wenn nicht alle Kriterien für die Diagnosestellung erfüllt würden [143]. In diesem Fall könne von den möglichen FAE („*possible fetal alcohol effects*“) gesprochen werden [143]. Allerdings sei dann die Abklärung der Differentialdiagnosen umso bedeutsamer [143]. Zusätzlich suchte er nach Ursachen für diese verschiedenen Ausprägungen und benannte unterschiedliche Trinkmuster, den Zeitraum des Trinkens, den mütterlichen Metabolismus oder die Interaktion mit anderen Drogen als auslösende Faktoren [143].

	Kategorie	Untermerkmal
A	Wachstum	- Prä- oder postnatale Wachstumsverzögerungen: Gewicht, Größe, Kopfumfang oder Kombination dieser < 10. Perzentile für entsprechendes Alter
B	ZNS-Beteiligung	- neurologische Auffälligkeiten - Entwicklungsverzögerung - Intelligenzminderung
C	Kraniofaziales Erscheinungsbild (mind. 2)	- Mikrozephalie (Kopfumfang < 3. Perzentile) - Mikroophthalmie und / oder kurze Lidspalte - verstrichenes Philtrum, schmale Oberlippe und Abflachung der maxillaren Gesichtszüge

Tabelle 3 Diagnostische Kriterien nach Rosett, 1980 [98]

Insgesamt stellte auch er fest, dass die Forschung noch nicht weit genug fortgeschritten sei, um tatsächlich verlässliche Empfehlungen für den Umgang mit dem FAS machen zu können [143]. Er mahnte aber gleichzeitig zur Vorsicht bezüglich des Alkoholkonsums während der Schwangerschaft, wenn auch kein Grenzwert für ungefährlichen Konsum bekannt sei [143].

Anfang der 1980er-Jahre wurde die Menge des schädlichen Alkoholeinflusses international noch kontrovers diskutiert [151]. Während Sokol in einem Bericht davon sprach, dass bisher kein ausreichender Nachweis über einen schädigenden Einfluss geringerer Dosen Alkohol in der Schwangerschaft vorläge [151], wurde in den USA im Jahr 1981 vom Direktor des öffentlichen Gesundheitsdienstes in einem Artikel eine landesweite Empfehlung ausgesprochen, in der Schwangerschaft auf Alkohol zu verzichten [129].

Im Jahr 1986 erklärten Abel und Sokol in einem Artikel, dass durch Alkohol ausgelöste Schäden häufiger in ihrem Auftreten seien als das Down-Syndrom oder die Spina bifida und außerdem der häufigste Grund für eine mentale Retardierung wären [6]. Warren und Bast griffen 1988 diese Aussage auf und fügten hinzu, dass die Vermeidung von Alkoholkonsum in der Schwangerschaft der einzig sichere Weg sei, diesen Schaden zu verhindern [170].

Aufgrund der verschiedenen Aussagen bezüglich des FAS und um die Vergleichbarkeit von Berichten und Forschungsergebnissen zu steigern, hielten Sokol und Clarren es für notwendig, die Einführung eines Systems voranzutreiben, das die entstandenen Unklarheiten durch standardisierte Definitionen mindern sollte [152]. Im Jahr 1989 veröffentlichten sie den Artikel „*Guidelines For Use Of Terminology Describing The Impact Of Prenatal Alcohol On The Offspring*“, in dem sie ein erstes Diagnosesystem vorstellten [152]. Als Schwierigkeiten erkannten sie dabei jedoch bereits, dass unterschiedliche Nutzer verschiedene Ansprüche an solch ein System stellen würden und dieses ständig dem Fortschritt der Forschung ausgesetzt sei [152].

Bezugnehmend auf die 1980 von Rosett veröffentlichte Definition von FAS versuchten sie ein Set von diagnostischen Kriterien zusammenzustellen (siehe Tabelle 4, S. 62) [152]. Wie in Tabelle 4 dargestellt, benannten sie dabei innerhalb der einzelnen Kategorien spezifische Bereiche, in denen es häufig zu Auffälligkeiten käme [152].

Kategorie FAS	Spezifische betroffene Bereiche
Prä- und postnatale Wachstumsstörungen	
ZNS-Dysfunktion	- Neurologie - Entwicklung - Intelligenz
Kraniofaziale Merkmale	- Mikrozephalie - Kurze Lidspalten - Schmales Oberlippenrot - Hypoplastische Maxillaregion - Flaches Philtrum

Tabelle 4 Klassifikation zur Diagnostik von Sokol und Clarren, 1989 [152]

Zusätzlich führten sie den Begriff der *alcohol related birth defects* (ARBD - Alkoholbezogene Geburtsschäden) ein [152]. ARBD sollte den Zusammenhang zwischen anatomischen oder funktionellen Einschränkungen und der ihnen zugrunde liegenden Alkoholexposition in der Schwangerschaft herstellen [152].

Außerdem griffen sie den Begriff der *Alkoholeffekte* (FAE) wieder auf [152]. Die Verwendung sei inzwischen so missverständlich, dass die Einigung auf eine allgemeingültige Bedeutung nicht mehr erreicht werden könne [152]. Deshalb rieten sie von der Verwendung dieses Begriffs ab [152].

Mit wachsender Bekanntheit des Syndroms mehrten sich auch Berichte über Tierexperimente, die den teratogenen Einfluss des Alkohols nachwiesen. So veröffentlichten beispielsweise Sulik et al. im Jahr 1981 einen Bericht über eine tierexperimentelle Studie, in der bei Mäusen faziale Veränderungen durch eine intrauterine Alkoholexposition beobachtet worden waren, die denen eines alkoholexponierten Menschen ähnelten [165].

Neben der zunehmenden Zahl an Berichten über Tierexperimente stieg auch die Anzahl an Fallberichten über betroffene Personen in verschiedenen Ländern (z. B.: Schweden [131], Südafrika [31, 74] und Frankreich [85]).

8.3.2 Die Entwicklung in Deutschland

Auch in Deutschland erhielt das FAS ab Anfang der 1970er Jahre vermehrt Aufmerksamkeit. Dabei standen unter anderem die Forschung an der genauen Ursache und erste Einteilungsmöglichkeiten des FAS im Vordergrund sowie das Ziel allgemein ein Bewusstsein dafür zu schaffen, wie schädlich Alkohol in der Schwangerschaft sein kann.

Im Jahr 1974 publizierte Saule den ersten Fallbericht über FAS in Deutschland [147]. Er verglich seine Beobachtungen mit denen von z. B. Jones et al. [82, 147]. Dabei wurde deutlich, dass tatsächlich der Alkohol als Ursache der Fehlbildungen anzusehen sei [147]. Aber Saule erwähnte auch, dass die genauen Zusammenhänge bezüglich der Ätiologie und Pathogenese des Syndroms noch unklar blieben und wies gleichzeitig auf die Gefahr hin, die von schwerem chronischen Alkoholkonsum während der Schwangerschaft ausginge [147].

In den folgenden Jahren mehrten sich die Fallberichte über betroffene Kinder in verschiedenen Städten Deutschlands [106]. Zwei Jahre später, im Jahr 1976, veröffentlichten Bierich und Majewski et al. einen ausführlichen Bericht „Über das *embryofetale Alkoholsyndrom*“ [33]. Sie beschrieben anhand von 24 Kindern die verschiede-

nen typischen Symptome [33]. Unter anderem würden die charakteristischen kraniofazialen Merkmale in der Regel zu einer sogenannten *prima vista* (auf den ersten Blick) Diagnose führen können [33].

Zusätzlich zu den physischen Veränderungen erläuterten die Autoren auch, dass in den meisten Fällen Beobachtungen zu Störungen der psychischen und geistigen Entwicklung gemacht werden könnten [33]. Zu diesen würden eine Konzentrationschwäche, Intelligenzdefekte, Bewegungsunruhe und Störungen der Aufnahme und Lernfähigkeit zählen [33]. Diese irreversiblen Beeinträchtigungen wurden als schicksals- und zukunftsentscheidend betrachtet [33].

Außerdem stimmten sie vorherigen Forschungsergebnissen zu, indem auch sie erklärten, dass der Alkohol – in Abgrenzung zur Unterernährung oder Leberschäden der Mutter – als Hauptursache für die beim Kind auftretenden Veränderungen anzusehen sei [33]. Der Embryo / Fetus hätte zudem eine mangelnde hepatische Entgiftungsfähigkeit [33]. Diese Feststellungen bewerteten die Autoren als alarmierend und stellten ergänzend die These auf, dass das Syndrom unterdiagnostiziert sei [33].

Zugleich kam der Begriff der *oligosymptomatischen Formen* des FAS auf, der zum einen widerspiegelt, wie vielfältig die Ausprägungen des Syndroms sein können und zum anderen aufzeigt, wie komplex sich dadurch die Diagnostik gestaltet [33]. Zu diesem Begriff äußerten sich auch Nestler, Spohr und Steinhausen in ihrem 1981 veröffentlichten Buch über „*Die Alkoholembryopathie*“ [124]. Sie beschrieben diese Fälle darin aufgrund der großen unerkannten Anzahl an Betroffenen als besonders problematisch [124].

Ein weiterer Fokus der Forschung wurde auf den Zusammenhang von Alkoholkonsum und den Ausprägungen des Syndroms gelegt. Majewski et al. stellten 1976 in einem Bericht fest, dass die Mütter der schwerer beeinträchtigten Kinder auch mehr Alkohol konsumiert hätten [33]. In darauf folgenden Veröffentlichungen allerdings wurde dieser Zusammenhang zwischen der Trinkmenge und den entstandenen Schäden revidiert [107, 108]. So hätte die Trinkmenge tatsächlich keinen Einfluss auf die Schwangerschaftsdauer, das Geburtsgewicht und den allgemeinen Schädigungsgrad [107, 108]. Ausschlaggebend sei lediglich die Eliminationsrate des Alkohols der Mutter sowie das Stadium der Alkoholkrankheit [107, 108]. Allgemein wäre

die Alkoholkrankheit eine Voraussetzung für die Entstehung des Syndroms [108]. Diese zum Teil heute nicht mehr gültigen Annahmen zeigen, wie schwierig es war, ein Bewusstsein für die schädigende Wirkung des Alkohols zu entwickeln.

In dem ebenfalls im Jahr 1976 erschienenen Bericht „*Zur Klinik und Pathogenese der Alkohol-Embryopathie*“ von Majewski et al. wurde die Einführung des Begriffs *Alkoholembryopathie* vorgeschlagen [107]. Diese neue Bezeichnung sollte zum Ausdruck bringen, dass die entstandenen Schäden weitestgehend in der Embryonalzeit einträten [107]. Zusätzlich würde der Begriff besser zu anderen Fehlbildungssyndromen passen (z. B. Thalidomidembryopathie, Rötelnembryopathie) [106].

Bereits zu diesem Zeitpunkt erfolgte eine Einteilung der Ausprägungen anhand des Schweregrads in die Stadien I (leicht) bis III (schwer), die im Verlauf der weiteren Forschung noch detaillierter ausgearbeitet wurde [107]. Als Kardinalsymptome wurden dabei der intrauterine und postnatale Minderwuchs, die Mikrozephalie und die statomotorische und geistige Retardierung angeführt [107]. Es entstand auch eine Liste mit vielfältigen anderen möglichen Fehlbildungen sowie mit Angaben zur Häufigkeit der Symptome [107]. Diese Tabelle wurde im Verlauf weiterentwickelt und überarbeitet (siehe Tabelle 5, S. 66) [106, 107, 109].

In dem im Jahr 1980 erschienenen Buch „*Untersuchungen zur Alkoholembryopathie*“ stellte Majewski eine genauere Definition der Alkoholembryopathie vor [106]. An einen mütterlichen Alkoholkonsum in der Schwangerschaft sollte beim Vorliegen von mindestens drei der folgenden Merkmale gedacht werden [106]:

- a. Intrauterine Hypotrophie
- b. Postnatale Gewichts- und Wachstumsdefizite
- c. Mikrozephalie
- d. Statomotorische und geistige Retardierung, motorische Hyperaktivität
- e. Typische Gesichtszüge (Epikanthus, Ptosis, verkürzter Nasenrücken, Nasolabialfalten, schmales Lippenrot, Retrogenie, etc.)
- f. Weitere aufgeführte Anomalien (siehe Tabelle 5, S. 66)

In seinem Buch wies Majewski darauf hin, dass es im Forschungsverlauf gelungen sei, einige neue Symptome zu identifizieren [106]. So wären die im Gesicht auffälligen antimongoloiden Lidachsen, verstärkte Nasolabialfalten, ein schmales Oberlip-

penrot und eine Zahnhypoplasie zu den von seiner Arbeitsgruppe entdeckten Symptomen zu zählen [106]. Im Bereich der Extremitäten identifizierte er die Klinodaktylie und Brachydaktylie der Kleinfinger, Senkfüße, eine Hypoplasie von Nägeln und Endphalangen als weitere mögliche Veränderungen [106]. Zusätzlich wurden die Symptome am Rumpf um Hernien, einen Pectus gallinaceum und Steißbeingrübchen und die der inneren Organe um Fehlbildungen des Harntrakts ergänzt [106].

Symptomatik und Bewertung der Alkoholembryopathie (n = 108)		
Punkte	Symptome	Häufigkeit in %
4	Intrauteriner Minderwuchs	89
4	Mikrozephalus	84
2 / 4 / 8	Statomotorische und geistige Retardierung	89
4	Hyperaktivität	68
2	Hypotonie und Muskulatur	58
2	Epikanthus	66
2	Ptosis	38
2	Blepharophimose	11
-	Antimongoloide Lidachsen	37
3	Verkürzter Nasenrücken	49
1	Nasolabialfalten	71
1	Schmales Lippenrot	61
2	Hypoplasie der Mandibula	74
2	Hoher Gaumen	39
4	Gaumenspalte	7
3	Anomale Handfurchen	69
2	Klinodaktylie V	51
2	Kamptodaktylie	16
1	Endphalangen- / Nagelhypoplasie	13
2	Supinationshemmung	14
2	Hüftluxation	9
-	Trichterbrust	28
4	Herzfehler	29
2 / 4	Anomalien des Genitals	46
1	Steißbeingrübchen	44
-	Hämangiome	11
2	Hernien	12
4	Urogenitalfehlbildungen	~ 10
Punkte	Schädigungsgrad	n
10 - 29	I	41
30 - 39	II	32
> 40	III	35

Tabelle 5 Majewski - Beschreibung der Symptome [48]

Im selben Buch stellte Majewski auch den nach ihm benannten Score zur Diagnostik und Einteilung der Alkoholembyopathie vor [106]. Das Vorliegen verschiedener Symptome sollte mit Punkten bewertet werden, die anhand von Verteilungshäufigkeiten bestimmt worden waren (siehe Tabelle 5, S. 66) [106]. Die Gesamtzahl der Punkte wiederum wurde dann in den eigentlichen Score übertragen [106]. In diesem fand sich die zuvor erwähnte Gradeinteilung von I (schwächste Ausprägung) bis III (stärkste Ausprägung) wieder (siehe Tabelle 6, S. 67) [106].

Grad	Punkte	Beschreibung
I	10 - 29	Oligosymptomatische Fälle, die neben Minderwuchs, Untergewicht, Mikrozephalie selten weitere Symptome zeigen. Mäßige Entwicklungsverzögerung, häufig normale geistige Entwicklung
II	30 - 39	Mittelschwere Ausprägung, v. a. kraniofaziale Dysmorphien, kaum neurologisch auffällig (außer Hyperexcitabilität, Muskelhypotrophie), statomotorische und geistige Entwicklungsverzögerung mäßig ausgeprägt
III	> 40	Schwerste Ausprägungen, mit (fast) allen der in Tabelle 5, S. 66 aufgeführten Symptome, neurologisch sehr auffällig, statomotorische und geistige Entwicklung deutlich verzögert, typisches kraniofaziales Bild

Tabelle 6 Einteilung nach Majewski [106]

Bezüglich der Einteilung nach Majewski fällt auf, dass sie viele weitere Symptome beinhaltet, die heute kaum noch im Mittelpunkt der Diagnostik stehen. Zu diesen gehören z. B. die Herzfehler oder Abweichungen der Fingerfurchen. Spohr kritisiert 1991 zusätzlich an dieser Einteilung, dass die zu prüfenden Kriterien relativ vage beschrieben wurden, was die Punktevergabe erschwere [153]. Auch sei keine ausreichende Abgrenzung zu anderen genetischen Syndromen möglich [153]. Außerdem sei dadurch die Vergleichbarkeit bei Nachuntersuchungen eingeschränkt [154]. Ebenfalls wurden die verhaltensneurologischen Veränderungen nicht ausreichend beschrieben und berücksichtigt [148].

Majewski erforschte im Verlauf auch weitere Möglichkeiten, die die Diagnostik erleichtern sollten [106]. Allerdings fand er bei betroffenen Kindern weder Chromosomenveränderungen, noch beispielsweise signifikant abweichende Leberenzyme, Leukozyten-, Hormon- oder Immunglobulinwerte [106]. So konnten zunächst keine zuverlässigen Marker zur Unterstützung der Diagnostik entdeckt werden [109].

In seinem Buch wagte Majewski auch den Versuch der Definition eines Schwellenwerts für gefährlichen Konsum [106]. Ab einer Menge von 80 – 100 g reinen Alkohols pro Tag in Kombination mit einem längeren Alkoholabusus wäre mit einem schädlichen Einfluss zu rechnen [106]. Diese Berechnungen konnten sich allerdings nicht bestätigen, sodass bis heute von keiner sicheren Schwellendosis gesprochen werden kann [121, 154].

Im Verlauf der Beobachtungen betroffener Kinder wurde deutlich, dass sich die Effekte nicht auswachsen, sondern zu dauerhaften Beeinträchtigungen führen können [159]. Bereits 1981 wurde von Nestler, Spohr und Steinhausen die geistige Entwicklungsverzögerung als besonders beeinträchtigendes Symptom beschrieben [124].

8.4 Zwischenergebnis – Historischer Verlauf und erste diagnostische Aspekte

Es lässt sich feststellen, dass das Erkennen des negativen Alkoholeinflusses auf die Zukunft des Kindes in Anbetracht der Tatsache, dass Frauen seit Jahrhunderten Alkohol trinken, zu einem relativ späten Zeitpunkt geschah.

Seit der Entdeckung erfolgte zwar eine Zunahme des Wissens über die Teratogenität des Alkohols, die von einer intrauterinen Exposition ausgehen kann sowie über die negativen Folgen, die sich dadurch langfristig für die betroffenen Kinder ergeben können. Allerdings kam es während dieses Prozesses auch zu verschiedenen Fehleinschätzungen, die erneut einen Hinweis auf die Komplexität des Syndroms geben. Beispielsweise gingen einige Wissenschaftler davon aus, dass die entstandenen Schäden sich im Laufe der Zeit wieder auswachsen könnten [107]. Diese Annahme führt möglicherweise dazu, das Ausmaß des Syndroms zu verkennen. In diesem Zusammenhang fällt auf, dass zu Beginn der FAS(D)-Forschung ausschließlich betroffene Kinder beobachtet wurden [154]. Dass FAS(D) auch noch im Erwachsenenalter nachzuweisen ist und das Leben der Betroffenen nachhaltig beeinträchtigen kann, wurde erst im Verlauf der weiteren Forschung erkannt [154].

Einen weiteren umstrittenen Punkt bildete die Frage nach der Alkoholmenge, die für die Auslösung von Schäden nötig ist. Auch hier führten widersprüchliche Aussagen und Annahmen zu Unklarheit [106, 129, 151]. Deshalb vergingen viele Jahre, bis sich das Wissen verbreitete, dass auch geringe Mengen Alkohol einen negativen Effekt

haben können und die Mütter keinesfalls Alkoholikerinnen sein müssen, um ihren Kindern einen Schaden zuzufügen [121, 154].

Seit Anfang der FAS(D)-Forschung standen außerdem die sichtbaren, äußerlichen Veränderungen im Vordergrund. Diese offensichtlichen Fälle von FAS(D) werden heute als „*die Spitze des Eisbergs*“ beschrieben, weil bis zur Erkennung des Ausmaßes von FASD noch Jahre vergingen [154]. Dennoch wurden auch im Verlauf der Forschung die weniger sichtbaren Ausprägungen des Syndroms erwähnt und als problematisch eingeschätzt [124, 143, 149].

Heute ist bekannt, dass die ZNS-Veränderungen diejenigen sind, die sich am meisten auf den Alltag der Betroffenen auswirken [97, 154]. Es dauerte jedoch viele Jahre, bis der Fokus der Forschung von den sichtbaren Auffälligkeiten erstmals vermehrt auf die zerebralen Veränderungen gelenkt wurde. Deutlich wird dies unter anderem an der Vielzahl entdeckter morphologischer Auffälligkeiten im Gegensatz zu den weniger ausführlich beschriebenen verhaltensneurologischen und kognitiven Veränderungen [63].

Abschließend ist zu bemerken, dass die ersten Versuche der Einführung von Diagnosesystemen von Sokol und Clarren und von Majewski es nur grob zuließen, die einzelnen Veränderungen systematisch einzuordnen, zu vergleichen und so den Kindern eine adäquate Therapie ermöglichen zu können. Ein weiterer Grund für diese fehlende Systematik ergab sich zusätzlich durch die verschiedenen Bezeichnungen der unterschiedlichen Ausprägungen des Syndroms, also vor allem für die Nicht-Vollbilder. Dies wiederum beeinträchtigte die Vergleichbarkeit von Fallberichten sowie die Kommunikation bezüglich des Themas im Allgemeinen.

9 Verschiedene Systeme der FAS(D)-Diagnostik

In den folgenden Abschnitten wird die Abkürzung FASD (siehe Kap. 4) als Oberbegriff für die verschiedenen Ausprägungen des Syndroms verwendet, obwohl dieser erst 2004 in den USA von verschiedenen Vereinigungen verabschiedet und eingeführt wurde [30].

Nachdem der Erkenntnisgewinn über die FASD bis zu einem gewissen Grad fortgeschritten war, erfolgten im nächsten Schritt vermehrt Versuche, dieses Wissen in allgemeingültige Diagnosesysteme für die verschiedenen Ausprägungen des Syndroms zu übertragen (siehe Abbildung 14, S. 70).

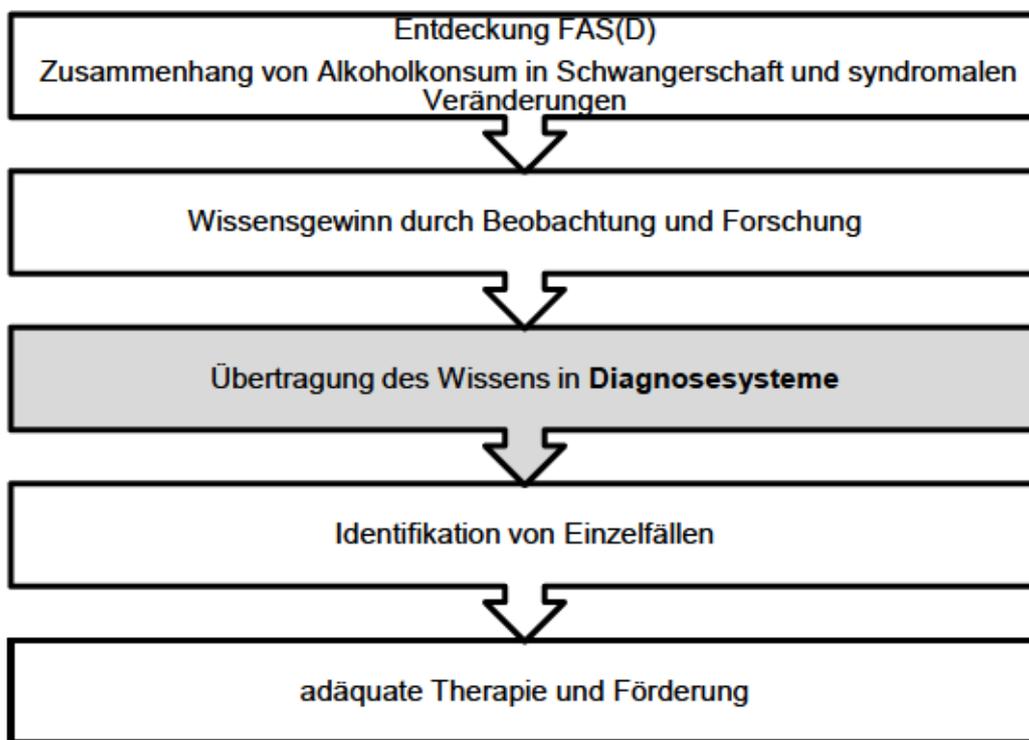


Abbildung 14 Wissensverarbeitung bei FASD im Verlauf

Seit den 1990er Jahren wurden verschiedene neue Systeme zur Unterstützung der Diagnostik konzipiert. Zunächst bezogen sich diese vor allem weiterhin auf Beobachtungen im Sinne äußerlicher Charakteristika und bestanden aus Empfehlungen, die sich aus Fallberichten ableiteten [141, 160]. Sie waren also anfangs nicht anhand wissenschaftlicher Instrumente konzipiert.

In den folgenden Abschnitten werden sechs dieser Systeme inklusive ihrer Updates in der Reihenfolge ihres Erscheinens vorgestellt und dabei ihre Besonderheiten genauer beleuchtet.

Die beiden ersten und sehr bedeutenden Systeme sind die *Institute of Medicine (IOM)- Kriterien* und der *4-Digit Diagnostic Code (4DDC)*. Bestandteile dieser beiden Projekte lassen sich teilweise auch in den später entstandenen Systemen wiederfinden [44, 77].

Bereits die Anzahl der unterschiedlichen Systeme lässt Rückschlüsse auf die fehlende Einigkeit und auf die Komplexität des Themas zu. Zwar ähneln sich die Systeme in einigen Punkten und erheben alle den Anspruch darauf, allgemeingültig anwendbar zu sein, aber die einzelnen Kriterien, die Benennung der Untergruppen, die exakten Methoden der Diagnostik und verschiedene Cut-off-Werte unterscheiden sich zum Teil erheblich.

So ist es bisher nicht gelungen, sich auf ein einheitliches und allgemeingültiges Diagnosesystem zu einigen, obwohl dies ausdrücklich in vielen wissenschaftlichen Arbeiten empfohlen und angedacht wird [16, 38, 160]. In Deutschland wurden 2012 und 2016 ebenfalls eigene Leitlinien veröffentlicht, da die bisher veröffentlichten Systeme allesamt nicht den deutschen Gütekriterien entsprachen (siehe Kap. 10) [92, 95].

9.1 Die diagnostischen Säulen

Die Mehrzahl der diagnostischen Systeme weist vier verschiedene Säulen oder Schlüsselkategorien auf, die bereits in ihrer Grundstruktur zuvor von verschiedenen Wissenschaftlern erwähnt wurden (siehe Kap. 8). Diese vier Säulen lassen sich auch in der aktuellen deutschen S3-FASD-Leitlinie wiederfinden (siehe Kap. 10.9).

- Der erste Bereich beinhaltet die Wachstumsveränderungen, die prä- und / oder postnatal auftreten können.
- Die zweite Säule setzt sich zusammen aus den kraniofazialen Auffälligkeiten. Zu diesen gehören charakteristisch die kurze Lidspalte, ein verstrichenes Philtrum und eine schmale Oberlippe.
- Die dritte Säule umfasst die ZNS-Veränderungen, die sowohl struktureller, als auch funktioneller Art sein können.
- Die letzte Säule betrifft den Alkoholkonsum der Mutter in der Schwangerschaft.

9.2 Die IOM-Kriterien (1996)

Im Jahr 1996 veröffentlichte das *Institute of Medicine* (IOM) der *National Academy of Sciences* vom *Committee to Study Fetal Alcohol Syndrome* die sogenannten *IOM-Kriterien* in den USA [160]. Sie sollten zur Unterstützung der Diagnostik von durch intrauterine Alkoholexposition verursachten Schäden dienen [160]. Das Komitee beschrieb den Stand der Diagnostik trotz des Wissenszuwachses als sich im Kreis drehend und wollte diesen Zustand durch das neue System ändern [160].

Das interdisziplinäre Wissen des Komitees setzte sich aus den folgenden Fachbereichen zusammen: Pädiatrie, Entwicklungspsychologie, Neurologie, Geburtshilfe, Nosologie, Teratologie, Epidemiologie, Soziologie, Psychiatrie, Suchtprävention und Suchtbehandlung [160]. Die Gruppe traf sich vier Mal für insgesamt zehn Tage, um Literatur auszuwerten, Informationen zu diskutieren und schließlich die Empfehlungen und Vorschläge zu verfassen [160]. Eine finanzielle Unterstützung wurde dabei durch das *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA) gewährleistet [160].

Das Ziel war es, ein allgemeingültiges und praktikabel anzuwendendes System mit hoher Reliabilität und Validität zu schaffen [160]. Eine schnelle und zuverlässige Diagnosestellung sollte ermöglicht und Informationen und Empfehlungen zur Prävalenz, Prävention und Therapie sowie zum Thema des mütterlichen Alkoholkonsums bereitgestellt werden [160]. Das Komitee erhoffte sich dadurch, die Kommunikation zwischen allen beteiligten Gruppen, besonders auch der Forschung, bezüglich des Themas FAS zu erleichtern [160]. Dies wäre bedeutsam, weil die Auswirkungen der intrauterinen Alkoholexposition sowohl ein familiäres, als auch ein großes öffentliches Problem darstellten, obwohl sie vollständig verhinderbar wären [160].

Außerdem wurde die Notwendigkeit der Dokumentation des mütterlichen Alkoholkonsums während der Schwangerschaft diskutiert [160]. Unehrlichkeit, schlechte Erinnerung (Recallbias) an den genauen Zeitpunkt und die Menge des getrunkenen Alkohols oder gar kein Kontakt zur biologischen Mutter würden die Angaben häufig verfälschen [160]. Zudem wurde betont, dass es schwierig sei, die angegebene Menge überhaupt zu beurteilen, weil weiterhin keine Dosis-Wirkungs-Beziehung vorläge, aus der sich direkt auf die Auswirkungen auf das Kind schließen lassen könnte, es

also keinen Cut-off-Wert für ungefährlichen Konsum gäbe [160]. Auch die Auswirkungen von geringem Alkoholkonsum in der Schwangerschaft wären noch nicht ausreichend bekannt [160]. Das Komitee entschied sich daher, den bestätigten Alkoholkonsum als notwendig für die Diagnostik aller Untergruppen, abgesehen vom Vollbild, zu betrachten (siehe Tabelle 7, S. 75) [160].

Die fazialen Veränderungen wurden als die spezifischsten Veränderungen beschrieben [160]. Es wurde deutlich, dass die Ausprägungen stark variieren können und neben dem Alkohol auch noch durch eine Reihe anderer Faktoren, wie die Genetik, den mütterlichen Zustand bei der Geburt, die mütterliche Größe und geographische oder ethnische Unterschiede, beeinflussbar wären [160]. Zusätzlich könnten sich einige Auffälligkeiten im Verlauf des Älterwerdens ändern [160]. So wären die kraniofazialen Merkmale häufig mit zunehmendem Alter geringer ausgeprägt [160]. Der optimale Zeitpunkt der Diagnostik läge deshalb zwischen 2 und 11 Jahren [160]. Während der Erstellung des Systems, hätte es allerdings noch keine Standardwerte für beispielsweise die Lidspaltenlänge gegeben, weshalb diese nicht im System integriert waren [160].

Zusätzlich befasste sich das Komitee mit der Fragestellung, ob es, abgesehen von Größe, Gewicht und Gesichtszügen, noch weitere objektiv messbare Werte gäbe, die die Diagnostik erleichtern könnten [160]. Als Beispiel wurde hier die Bildgebung genannt [160]. Inwieweit CT (Computertomographie) oder MRT (Magnetresonanztomographie) oder der intrauterine Ultraschall die Diagnostik unterstützen können, war allerdings ebenfalls noch unzureichend erforscht [160].

Auch die Veränderungen des Verhaltens und der Kognition sollten in das Diagnosesystem aufgenommen werden [160]. Allerdings war auch in diesem Bereich unklar, um welche genauen Aspekte es sich dabei handelte und durch welche weiteren Faktoren, abgesehen vom Alkohol, diese zusätzlich beeinflusst werden könnten [160]. Als mögliche betroffene Bereiche wurden die folgenden benannt: Intelligenz, Sprachentwicklung, Impulskontrolle, mathematische Fähigkeiten, Merkfähigkeit und Urteilsvermögen [160]. Das Team kam zu dem Schluss, dass im Gegensatz zu den physischen Auffälligkeiten von den Veränderungen des Verhaltens und der Kognition keine pathognomonisch für das FAS wären [160].

Schließlich einigte sich die Gruppe auf die Definition fünf verschiedener Kategorien (siehe Tabelle 7, S. 75) [160]. Die Kategorien 1 und 2 stellen das Vollbild (FAS) dar und unterscheiden sich nur durch den bestätigten bzw. nicht bestätigten Alkoholkonsum der Mütter [160]. Ansonsten beinhalten sie die charakteristischen fazialen Änderungen, Wachstumsverzögerungen und ZNS-Auffälligkeiten, ohne jedoch konkrete Cut-off-Werte zu benennen (siehe Tabelle 7, S. 75) [160]. Für diese Diagnose wird in den Kategorien Wachstum und ZNS-Veränderungen jeweils nur ein typisches Merkmal gefordert [160]. Für die fazialen Änderungen ist nicht genau festgelegt, wie viele Merkmale für die Diagnosestellung nötig sind [160].

Das pFAS, das partielle FAS, bildet die Kategorie 3 [160]. Notwendig zur Diagnosestellung wäre das Vorliegen kraniofazialer Merkmale und entweder Beeinträchtigungen des Wachstums *oder* des ZNS, ebenso wie der bestätigte Alkoholkonsum (siehe Tabelle 7, S. 75) [160]. Die Benennung dieser Untergruppe und die Definition wurden als komplex beschrieben, weil zwar nicht alle Merkmale in ihrer Ausprägung so seien, wie für die Kategorie 1 gefordert, aber einzelne trotzdem stark ausfallen könnten [160]. Keinesfalls wäre durch die Diagnose pFAS eine Aussage über den Schweregrad der Ausprägung des Syndroms insgesamt und damit über die Auswirkungen auf das Alltagsleben möglich [160]. Das pFAS könne ebenso als überbrückende Diagnose in Fällen dienen, in denen noch weitere Erkenntnisse für eine vollständige Diagnose nötig wären oder für Erwachsene, bei denen nicht alle Symptome sichtbar seien [160].

Die Kategorien 4 und 5 werden zu den *alcohol-related effects*, also den Alkoholeffekten, gezählt und in zwei Gruppen eingeteilt [160]. Einerseits kann die ARBD (*alcohol-related birth defects*, 1980 von Rosett eingeführt [143]) unterschieden werden, die Betroffene einschließt, die nur physische Veränderungen aufweisen [160]. Beispiele hierfür wären Malformationen des Herzens, des Skeletts, der Augen und Ohren (siehe Tabelle 7, S. 75) [160]. Andererseits kann die ARND diagnostiziert werden (*alcohol-related neurodevelopmental disorder*), die sich nur auf neurokognitive und strukturelle ZNS-Veränderungen bezieht (siehe Tabelle 7, S. 75) [160]. Für beide dieser Kategorien sei der bestätigte Alkoholkonsum während der Schwangerschaft notwendig [160]. Diese Kategorien seien zudem die einzigen, die gleichzeitig bei einer betroffenen Person diagnostiziert werden können [160].

				Alcohol-Related Effects	
	1. FAS	2. FAS	3. pFAS	4. ARBD	5. ARND
Wachstum	Mind. 1 Merkmal: - niedriges Geburtsgewicht - für das Gewicht niedrige Größe - verzögerte Gewichtszunahme		Entweder: Siehe FAS		
Faziale Änderungen	Charakteristische Muster: kurze Lidspaltenlänge, flache Oberlippe, flaches Philtrum und Mittelgesicht		Notwendig: Einige typische FAS-Merkmale PLUS Wachstum/ ZNS		
ZNS	Mind. 1 Merkmal: - strukturell: z. B. Mikrozephalie bei Geburt, partielles oder komplettes Fehlen des Corpus callosum, zerebelläre Hypoplasie -neurologische Veränderungen		Oder: Siehe Vollbild		Siehe Vollbild
			Oder: Dysfunktionen: Komplexe neurokognitive/verhaltenskognitive Einschränkungen		Siehe pFAS
Angeborene Fehlbildungen				Mind. 1 (Fußnote 1)	
Alkoholkonsum	bestätigt		bestätigt		
		unbestätigt			

Tabelle 7 IOM-Kriterien, 1996 [111]

1 Angeborene strukturelle Defekte in einer der folgenden Kategorien, eingeschlossen Malformationen und Dysplasien (wenn nur geringe Anomalien vorliegen müssen Veränderungen in zwei Merkmalen präsent sein)

Kardial: z. B. Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt, Gefäßanomalien, konotrunkale Herzfehler; **Skelettal:** z. B. Radioulnare Synostose, vertebrale Segmentanomalien, Kontrakturen großer Gelenke, Skoliose; **Augen:** z.B. Strabismus, Ptosis, Gefäßveränderungen, Sehnervhypoplasie; **Ohren:** z. B. Schallleitungsschwerhörigkeit, neurosensorische Hörverluste; **geringere Anomalien:** z. B. hypoplastische Nägel, kurzer fünfter Finger, Klinodaktylie, Kamptodaktylie, Kielbrust, Trichterbrust, strukturelle Ohrveränderungen („railroad track ears“), Hockeyschlägerform der Palmarfalten („Hockey stick“)

Es lässt sich festhalten, dass das Komitee sich mit einer Reihe von Herausforderungen bezüglich der Erstellung der Leitlinie konfrontiert sah. An vielen Eckpunkten fehlten noch genaue Daten und Cut-off-Werte, die die Diagnostik präziser gemacht hätten. Dennoch wurden die Untergruppen in den *IOM-Kriterien* neu eingeteilt und ergänzt [160]. Der Begriff ARND findet erstmals Erwähnung in einem Diagnosesystem [160].

Insgesamt fällt auf, dass die Formulierung der Kriterien vage war und so dem Diagnostiker viel Freiraum bot. Cut-off-Werte, wie beispielsweise Angaben über Perzentilen, fehlten. Außerdem wurde die Anzahl der für die Diagnose notwendigen kraniofazialen Kriterien nicht benannt. Das Komitee erwähnte aber, dass weiterhin Informationen und Forschungsergebnisse für noch konkretere Kriterien fehlen würden [160]. Zusätzlich sollten die Informationen bezüglich der Inzidenz, des mütterlichen Alkoholkonsums ausgebaut werden [160].

Die genannten Faktoren mindern in ihrer Gesamtheit die Allgemeingültigkeit des Systems und ebenso die Vergleichbarkeit der diagnostischen Ergebnisse. Diese Umstände trugen in hohem Maße dazu bei, dass in den folgenden Jahren weitere Diagnosesysteme entwickelt oder weiterentwickelt wurden. Somit sind die *IOM-Kriterien* rückblickend als Vorläufer für heutige Diagnosesysteme anzusehen [38, 44].

9.3 Der 4-Digit Diagnostic Code (1997, 1999, 2004)

Das zweite Diagnosesystem setzt sich aus dem *4-Digit Diagnostic Code (4DDC)*, auch *Washington-Kriterien* genannt, zusammen. Im Jahr 1997 wurde die erste Version vom *Fetal Alcohol Syndrome Diagnostic & Prevention Network (FAS DPN)* veröffentlicht und im Jahr 1999 stellten Astley und Clarren bereits die zweite Edition vor [13, 22]. Heute gilt der *4DDC* in der dritten Edition von 2004 [13]. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird die aktuelle Version beschrieben und nur falls notwendig auf Zusammenhänge mit früheren Versionen verwiesen.

Der Anspruch bestand auch bei diesem System darin, in interdisziplinärer Zusammenarbeit und anhand von empirischen Untersuchungen ein verlässliches, standardisiertes, präzises und allgemeingültiges Diagnosesystem zu erschaffen [16]. Ein multidisziplinäres Team sollte mit der Durchführung der Diagnostik beauftragt werden [13]. Um eine gewisse Übersichtlichkeit zu ermöglichen, entwickelte das Komitee

hierfür einen FASD-Diagnostik-Bogen, in den alle Untersuchungsergebnisse eingetragen werden können [13].

Der *4DDC* setzt sich aus 4 Ziffern zusammen, die jeweils den Schweregrad einer Veränderung in den Schlüsselkategorien Wachstum, faziale Veränderungen, ZNS-Auffälligkeiten und Alkoholexposition widerspiegeln (siehe Tabelle 8, S. 77) [13]. Je nach Ausprägungsgrad der Veränderungen kann ein Code von 1 (keine Auffälligkeit) bis 4 (eindeutige Auffälligkeit) vergeben werden [13]. So ergeben sich insgesamt 256 verschiedene Code-Kombinationen [13]. Im Anschluss wird dieser Code dann einer der 22 möglichen diagnostischen Untergruppen zugeordnet [13].

	Kriterien für Code-Wert-Vergabe (vereinfacht)
Code 1	<p>Keine Auffälligkeiten / Störungen Wachstum: Größe und Gewicht > 10. P. Gesicht: Keine Auffälligkeiten vorhanden, keine Abweichung von ≤ -2 SD für eines der charakteristischen Merkmale ZNS: kein Hinweis auf Funktionsstörung Alkohol: Abstinenz in der Schwangerschaft ist gesichert / kein Risiko</p>
Code 2	<p>Leicht ausgeprägte Auffälligkeit / Störung („möglicherweise“) Wachstum: Größe und Gewicht zwischen 3. und 10. P. oder ein Wert > 10. P. und ein Wert zwischen 3. und 10. P. Gesicht: leichte Auffälligkeiten, zwischen Code 1 und Code 3 ZNS: Anzeichen von Funktionsstörung / Entwicklungsverzögerung, aber nicht ausreichend für Code 3 (siehe Code 3) Alkohol: keine Angaben / nicht einschätzbar / unbekanntes Risiko</p>
Code 3	<p>Deutlich erkennbare Auffälligkeit / Störung („wahrscheinlich“) Wachstum: Gewicht auf 3. P., Länge zwischen 3. und 10. P. (oder umgekehrt), oder ein Wert > 10. P. und ein Wert < 3. P. Gesicht: mittelschwere Auffälligkeiten, 2 Merkmale ≤ -2 SD, 1 Merkmale zwischen -1 und -2 SD ZNS: funktionelle Schädigung, mehr als 3 betroffene Funktionsbereiche, ≥ 2 SD Normabweichung (Intelligenz, Schulleistung, Anpassungsfähigkeit / Sozialverhalten, Exekutivfunktion, motorische und sensorische Integration, Sprache und soziale Kommunikation, psychische Gesundheit, Verhalten / Aufmerksamkeit) Alkohol: PAE ist gesichert, geringere Menge als bei Code 4</p>
Code 4	<p>Eindeutig erkennbare Auffälligkeit / Störung Wachstum: mind. 1 Mal Werte für Länge und Gewicht ≤ 3. P. Gesicht: schwer, alle 3 charakteristischen Merkmale ≤ -2 SD ZNS: Mikrozephalie (< 3. P.) und / oder pathologische MRT-Befunde und / oder pränatal entstandene neurologische Störungen (z. B. Epilepsie) Alkohol: PAE mit hohem Risiko für Fetus ist gesichert</p>

Tabelle 8 4DDC, Code-Wert-Vergabe [13]

Für die Bewertung der prä- und postnatalen Wachstumskriterien werden Länge und Gewicht der Betroffenen beurteilt und anhand der Perzentilenkurve einem Code-Wert zugeordnet (siehe Tabelle 8, S. 77) [13]. Dabei sollten das Alter und Geschlecht beachtet werden, ebenso wie auch genetische Faktoren oder Erkrankungen der Mutter in der Schwangerschaft sowie die postnatalen Umstände des Kindes mit Einfluss auf das Wachstum nach der Geburt [13].

Die fazialen Dysmorphien beziehen sich auf die sogenannten „sentinel“ (= Wächter- / Hinweis-) Merkmale: kurze Lidspalte, schmale Oberlippe und flaches Philtrum [13]. Zur Beurteilung der Lidspalte kann eine direkte Messung oder eine computerunterstützte digitale Messung durchgeführt werden, wobei die digitale Variante die empfohlene Methode darstellt [13, 16]. Für die Beurteilung der Oberlippe und des Philtrums wurde je ein fotografischer Guide (Lip-Philtrum-Guide), eine fünfstufige Likert-Skala, entwickelt (siehe Abbildung 15, S. 78) [13]. Anhand des Aussehens bei entspanntem Gesichtsausdruck, entweder direkt oder auf einem Foto, und des Ver-

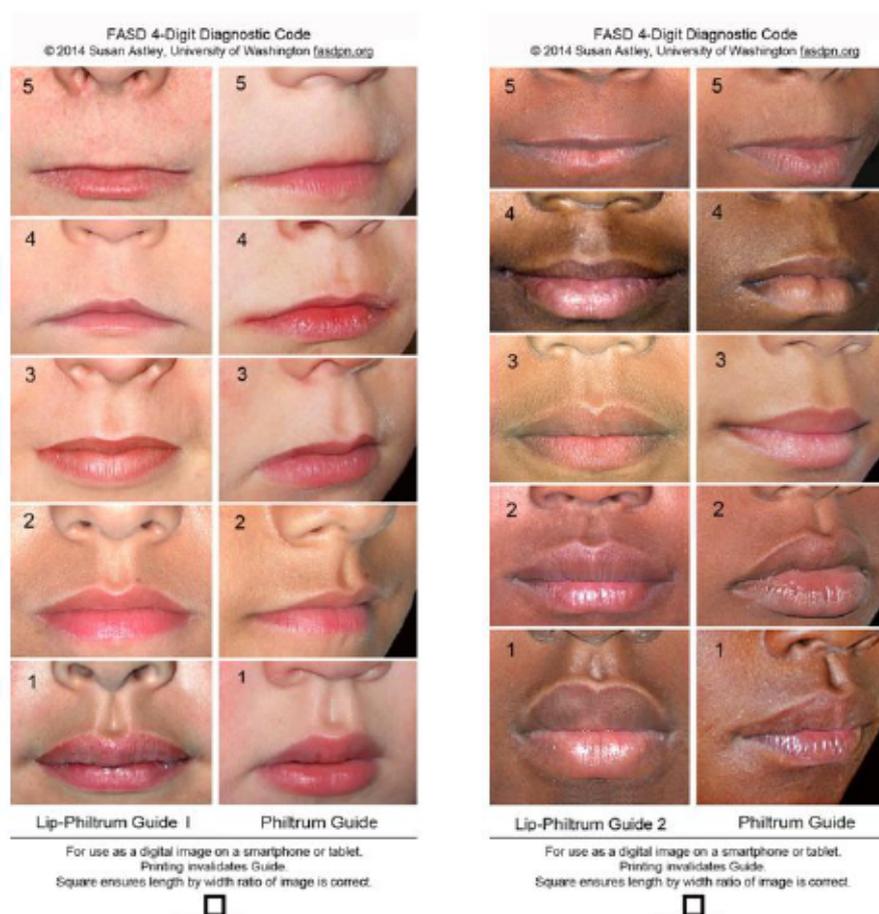


Abbildung 15 Lip-Philtrum-Guide [5], mit Erlaubnis von Astley

gleichs mit dem Guide, kann die Zuordnung zu einem Rang geschehen [13]. Die Ränge 4 und 5 gelten dabei als pathologisch [13]. Der Guide existiert aktuell für die kaukasische und afrikanische Ethnizität und findet über den *4DDC* hinaus Anwendung in verschiedenen Diagnosesystemen – so z. B. auch in der deutschen FASD-Leitlinie [13, 95].

Um die ZNS-Veränderungen zu beurteilen, werden verschiedene Aspekte betrachtet [13]. Der Kopfumfang wird vermessen sowie anhand von altersentsprechenden validierten Tests eine Beurteilung der neurokognitiven Fähigkeiten durchgeführt [13]. Diese beziehen sich auf die folgenden Teilbereiche: Intelligenz, Schulleistung, Anpassungsfähigkeit / Sozialverhalten, Exekutivfunktion, motorische und sensorische Integration, Sprache und soziale Kommunikation, psychische Gesundheit, Verhalten / Aufmerksamkeit [13].

Wie auch schon von anderen Spezialisten angeführt, stellt sich die zuverlässige Informationsbeschaffung bezüglich der intrauterinen Alkoholexposition häufig schwierig dar [13]. Angaben zum Konsum seien in vielen Fällen nicht verlässlich oder die Mütter gar nicht erreichbar [13, 16]. Außerdem habe jeder Mensch durch weitere Faktoren ein individuelles FASD-Risiko [16]. In diesem Zusammenhang sei auch die Kenntnis über weitere Umstände mit potentiell schädigendem Einfluss, wie z. B. Erkrankungen der Mutter oder der Konsum anderer Drogen oder ein frühkindliches Trauma, relevant [13, 16]. In den diagnostischen Kriterien sollte zudem kein *exzessiver* Alkoholkonsum gefordert werden, weil dies im Umkehrschluss fälschlicherweise vermitteln könnte, dass ein Konsum unter dieser exzessiven Menge nicht schädlich sei [16].

Außerdem beschrieben Astley et al., dass die konsumierte Alkoholmenge mit dem Ausprägungsgrad der fazialen Veränderungen korreliere [18]. Diese seien erst bei größeren Mengen aufgetreten, während die ZNS-Veränderungen auch schon bei geringeren Trinkmengen sichtbar wurden [18].

In der folgenden Tabelle (siehe Tabelle 9, S. 80) werden verschiedene diagnostische Begrifflichkeiten erläutert, die in unterschiedlichen Kombinationen die 22 diagnostischen Gruppen des *4DDC* (siehe Anhang 22.3, S. IV) bilden [13].

	Mögliche Untergruppen	
1	Charakteristische physische Merkmale	- Wachstumsdefizit Rang 3 / 4 - und / oder voller fazialer FAS-Phänotyp Rang 3 / 4
2	Statische Enzephalopathie (Static Encephalopathy (SE))	- signifikant und unveränderlich abnormaler Zustand der Struktur oder Funktion des Gehirns - signifikante strukturelle, neurologische und / oder funktionelle ZNS-Auffälligkeiten Rang 3 und / oder 4
3	Verhaltensneurologische Beeinträchtigung (Neurodevelopmental Disorder (ND))	- Einschränkung der Kognition oder des Verhaltens Rang 2 ohne Nachweis von strukturellen neurologischen <i>oder</i> funktionellen Veränderungen entsprechend Rang 3 / 4
4	Alkohol (Alcohol exposed (AE))	- mütterlicher Alkoholkonsum unabhängig vom Outcome: bestätigt, nicht bestätigt, unbekannt
5	FAS + Alkoholexposition	- 12 Code-Varianten - beinhaltet Wachstumsstörung, vollen fazialen FAS-Phänotyp, signifikante strukturelle, neurologische und / oder funktionelle ZNS-Veränderungen, bestätigter Alkoholkonsum
6	FAS + unbekannte Alkoholexposition	- 6 Code-Varianten - beinhaltet schwere Einschränkungen in den Kategorien Wachstum, Gesicht und ZNS
7	pFAS + Alkoholexposition	- 20 Code-Varianten - statische Enzephalopathie - häufig Wachstums- und / oder Gesichtsauffälligkeiten - bestätigter PAE
8	FAS-Phänokopie (keine Alkoholexposition)	- Kriterien für Wachstum, Gesicht und ZNS werden wie für FAS erfüllt - bestätigt: keine Alkoholexposition

Tabelle 9 Diagnostische Begriffe des 4DDC [13]

Für die Diagnostik war es der Gruppe bedeutsam zu beschreiben, dass allein der faziale FAS-Phänotyp zu 95 % spezifisch und sensitiv für eine pränatale Alkoholexposition sei [16, 21]. Diese Spezifität und Sensitivität könne aber nur durch die eng gefassten Kriterien des 4DDCs gewährleistet werden [16, 21].

Im Verlauf der Entwicklung des 4DDCs gelangte das Team zu dem Schluss, dass der FAS-typische faziale Phänotyp beim Älterwerden nicht verschwinden würde und zusätzlich der Grad seiner Ausprägung mit der Ausprägung der ZNS-Schäden korreliere [16, 18]. Allerdings hätten nur Studien diesen Zusammenhang deutlich machen können, in denen für die Diagnostik der 4DDC verwendet wurde [16]. Bereits 1997 hätte die Gruppe diese Beobachtung beschrieben und sie dann 2009 in einer MRT-Studie nachweisen können [16, 23]. Durch den Zusammenhang von einem Rang 4 fazialen FAS-Phänotyp, einer Mikrozephalie (< dritte Perzentile) und bestätigter prä-

nataler Alkoholexposition könne verlässlich auf einen ZNS-Schaden geschlossen werden [16, 18, 23]. So sei es auch ohne die aufgrund des Alters noch nicht adäquat durchzuführende ZNS-Testung möglich, bereits eine frühe Förderung und Betreuung der betroffenen Kinder einzuleiten [16, 18, 23].

Das Komitee empfahl, auf die Verwendung des Begriffs ARND zu verzichten [13, 16]. Stattdessen wurden die Begriffe *Neurodevelopmental Disorder / Alcohol Exposed (ND/AE)* und *Static Encephalopathy / Alcohol Exposed (SE/AE)* eingeführt [13]. Ohne den fazialen Phänotyp könne individuell kein Rückschluss auf einen Zusammenhang zwischen der intrauterinen Alkoholexposition und den aufgetretenen Veränderungen erfolgen [16]. Als Grund hierfür benannte das Team, dass kein zusätzlicher und verlässlicher Biomarker diese Kausalität herstellen könne [16]. So erkläre die verknüpfende Verwendung dieser Begriffe lediglich, dass sowohl ein ZNS-Schaden als auch eine Alkoholexposition erfolgt seien, ohne dabei auszudrücken, dass ein ZNS-Schaden ausschließlich *durch* eine Alkoholexposition entstanden sei [16]. Aufgrund dieser fraglichen Kausalität sei der Begriff ARND kritisch zu betrachten [16].

Insgesamt wäre eine Diagnostik besonders für Kinder mit moderaten Dysfunktionen relevant, da diese häufig nicht früh auffällig würden und deshalb keine Hilfe bekommen, obwohl sie im Alltag entscheidend von ihren Veränderungen beeinträchtigt sein können [16]. Obwohl im Idealfall der Zugang zu Unterstützung für die Betroffenen nicht von der diagnostischen Gruppe, sondern von den vorliegenden Einschränkungen abhängen sollte [16].

Hoyme, der die *IOM-Kriterien* überarbeitete (siehe Kap. 9.5), äußerte zusätzlich Kritik am *4DDC*, weil dieser den Fokus zu stark auf die Enzephalopathie und die entwicklungsneurologischen Beeinträchtigungen legen würde, ohne diese spezifisch genug zu erläutern [77]. Ebenso fehlten ihm Hinweise auf den genetischen und familiären Hintergrund der Betroffenen [77]. Er schrieb dem *4DDC* durch die große Bandbreite an diagnostischen Ergebnissen ein Risiko für Überdiagnostik zu [77].

Der *4DDC* zeigt eine neue Herangehensweise an die Diagnostik. Diese wird deutlich durch seine präziser formulierten Kriterien mit strengeren Cut-off-Werten als in anderen Diagnosesystemen sowie durch die Empfehlungen über die Durchführung einer Vielzahl von Messungen zur Erhebung einzelner Parameter. Positiv zu vermerken

sind die vielen Versuche, den *4DDC* zu validieren und dadurch eine Optimierung zu erreichen sowie die Einführung eines online-Kurses zur Anwendung des Codes.

Auch der im Verlauf des diagnostischen Entwicklungsprozesses erstellte Lip-Philtrum-Guide (siehe Abbildung 15, S. 78) erweist sich als praktikable Methode zur Beurteilung der Veränderung der Oberlippe und des Philtrums und trägt zu einer erhöhten Vergleichbarkeit der Merkmalsausprägungen bei.

Der *4DDC* scheint insgesamt das am meisten ausgereifte, wenn auch das komplizierteste System zu sein. Diese Komplexität lässt den *4DDC* aufwendig und unverständlich erscheinen und reduziert dadurch in vielen Fällen die alltägliche Anwendbarkeit [154].

9.4 Die CDC-Kriterien (2004)

Im Jahr 2004 wurden die sogenannten *CDC-Kriterien* (*Centers for Disease Control and Prevention* des *National Centre on Birth Defects and Developmental Disabilities* (NCBDDD)) in den USA veröffentlicht [30]. Sie stellten einen erneuten Versuch dar, die Diagnostik des fetalen Alkoholsyndroms zu optimieren [30].

Das Leitlinienkomitee setzte sich zusammen aus Mitgliedern des NCBDDD-FAS-Präventionsteams, Genetikern, Pädiatern, Epidemiologen, Psychologen sowie weiteren Gesundheitsexperten [30]. Um zu einem Konsens zu gelangen, traf sich das Komitee im Zeitraum von 2002 bis 2004 mehrere Male, teils in der Gesamtgruppe und teils in Arbeitsgruppen mit spezifischen Unterthemen [30].

Die *CDC-Kriterien* waren das erste Diagnosesystem, das den Begriff FASD als Sammelbegriff für die durch intrauterine Alkoholexposition ausgelösten Veränderungen aufnahm [30]. Allerdings bezog sich das entwickelte System nur auf das FAS und auf keine weitere Untergruppe, obwohl darauf hingewiesen wurde, dass das FAS lediglich die Spitze des Eisbergs aller Ausprägungen sei [30]. Um die weiteren Gruppen in das System zu integrieren, hätte aber noch Wissen gefehlt [30].

Allgemein war es das Ziel, die bisherigen Leitlinien, insbesondere die *IOM-Kriterien*, präziser auszuarbeiten, um die Ungenauigkeiten und den Spielraum der Auslegung zu verringern [30]. Des Weiteren sollte das neue System Einzug in das Curriculum

der medizinischen Ausbildung finden und so dazu beitragen, dass das FAS früher, häufiger und richtig diagnostiziert werden könnte [30].

Um diese Ansprüche zu erfüllen, sah das Team sich mit mehreren Herausforderungen konfrontiert [30]. Das Komitee beobachtete einen großen Mangel an Wissen und zudem Fehlvorstellungen bezüglich des FAS sowohl in der Bevölkerung als auch bei Mitarbeitern der medizinischen Versorgung [30].

Außerdem wären alle bisher entstandenen Diagnosesysteme sich ähnlich, dabei würden aber zu unkonkrete Aussagen getroffen und seien deshalb nicht verlässlich [30]. Ein dazu beitragender Faktor wäre, dass die Zugehörigkeit zu unterschiedlichen ethnischen Gruppen, das Alter oder Geschlecht der Betroffenen sich auf die Kriterien auswirken würden [30]. Allerdings fänden diese Auswirkungen nicht genügend Beachtung in den Kriterien, was zu falschen Diagnosen führen könne [30].

Der diagnostische Prozess solle nach einer primären Identifikation durch einen medizinischen Vertreter der Grundversorgung stattfinden, der bei Verdacht den Betroffenen zu einem FAS-Spezialisten überweise [30]. Durch Sammlung von Daten und die Beurteilung durch ein multidisziplinäres Team könne dann eine Diagnose gestellt werden, die einen Interventionsplan nach sich ziehen würde [30].

Die entwickelten Kriterien sind in der folgenden Tabelle dargestellt (siehe Tabelle 10, S. 84) [30]. Für die Diagnosestellung ist eine prä- / und oder postnatale Wachstumsauffälligkeit (Größe und / oder Gewicht \leq zehnte Perzentile) nötig [30]. Außerdem sollten mindestens alle drei charakteristischen kraniofazialen Merkmale vorliegen [30]. Für die Beurteilung des Philtrums und der Oberlippe wird die Verwendung des Lip-Philtrum-Guides empfohlen (auffällig, wenn Rang 4 / 5) [30]. Die Lidspalte soll anhand der Perzentilenkurve beurteilt werden (auffällig, wenn \leq zehnte Perzentile) [30].

Um die ZNS-Veränderungen zu beurteilen, wurden diese in drei Untergruppen eingeteilt (siehe Tabelle 10, S. 84) [30]. Für die Diagnose könne eine dieser Gruppen Einschränkungen aufweisen oder eine Kombination verschiedener Merkmale vorliegen [30]. Zu den *strukturellen* Veränderungen zählen die Mikrozephalie (auffällig, wenn \leq zehnte Perzentile) und klinische Auffälligkeiten in der Bildgebung des Kopfes (z. B.: reduzierte Größe oder Form des Corpus Callosums, Zerebellums oder der Basal-

ganglien) [30]. Die *neurologischen* Veränderungen umfassen unter anderem nicht-fieberhafte Krampfanfälle, Einschränkungen der Koordination, einen Nystagmus oder Einschränkungen der motorischen Kontrolle [30]. Die letzte Gruppe beinhaltet *funktionelle* Einschränkungen (z. B.: globale kognitive Einschränkung, Lenschwäche, Einschränkungen der Exekutivfunktion, Einschränkungen der Fein- und Grobmotorik, Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsstörungen, auffälliges Sozialverhalten) [30]. Diese seien häufig schwierig zu detektieren und nicht immer eindeutig von anderen Ursachen als der Alkoholexposition abzugrenzen [30]. Allgemein wurde festgestellt, dass diese Veränderungen mit einer hohen Variabilität auftreten und sich im Laufe des Älterwerdens verschieden präsentieren könnten [30].

Zusätzlich müsse gründlich nach Differentialdiagnosen geforscht werden, wobei auch immer zu bedenken sei, dass das FAS sowohl ZNS-Veränderungen bedingen als auch neben ihnen auftreten könne [30].

	FAS	
Wachstum	- Pränatale / postnatale Größe und / oder Gewicht \leq 10. Perzentile zu einem beliebigen Zeitpunkt	Jeweils angepasst an Alter, Gestationsalter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, individuelle Faktoren
Kraniofaziale Merkmale	Alle 3 Merkmale: - flaches Philtrum (Rang 4 / 5) - schmale Oberlippe (Rang 4 / 5) - schmale Lidspalte (\leq 10. Perzentile) PLUS eventuell weitere Merkmale (z.B. fliehendes Kinn)	
ZNS - Veränderungen	- strukturell: Mikrozephalie(\leq 10. Perzentile) / auffällige Bildgebung - neurologisch: z. B. Koordination, Nystagmus, motorische Kontrolle - funktionell: 1. Globale kognitive Defizite (z. B. niedriger IQ) oder signifikante Entwicklungsverzögerung bei Kindern, die zu jung für IQ-Tests sind 2. Defizite in 3 oder mehr spezifischen Funktionsgruppen: Einschränkung von Kognition, Exekutivfunktion, Motorik, Aufmerksamkeit und Hyperaktivität, soziale Fähigkeiten und andere (sensorische Störungen, Sprachstörungen, Gedächtnisstörungen, etc.)	
Alkohol	Bestätigt oder unbekannt	

Tabelle 10 CDC-Kriterien, 2004 [30]

Das CDC-Komitee wies darauf hin, dass bei Erfüllen der übrigen Diagnosekriterien ein Nachweis des mütterlichen Alkoholkonsums während der Schwangerschaft verzichtbar sei [30].

Das Komitee entschied sich, die Perzentil-Cut-off-Werte eher weiter gefasst zu formulieren – im Gegensatz zum *4DDC* –, weil dadurch zwar möglicherweise mehr Kinder fälschlicherweise eine Diagnose erhielten, aber weniger Kinder mit tatsächlich durch Alkohol entstandene Schäden übersehen würden [30].

Die Leitliniengruppe legte zum Abschluss des Projekts besonderen Wert auf verschiedene Punkte [30]. So sollten mehr Informationen über die neurokognitiven Einschränkungen durch weitere Forschung generiert werden [30]. Außerdem wurde ein Screening auf Alkoholschäden für alle Kinder befürwortet [30]. Auch die Prävention sollte vorangetrieben werden [30]. Allerdings wurde auch festgestellt, dass der Weg zu einer optimalen Diagnostik noch lang wäre, weil auch die Diagnosekriterien noch zu verbessern seien [30].

Die *CDC-Kriterien* beziehen sich lediglich auf das FAS [30]. Da aber dieses laut aktueller Forschung nur einen geringen Anteil der FASD ausmacht und auf diese im bestehenden Diagnosesystem nicht eingegangen wird, spielen die Kriterien im Vergleich zu anderen Systemen keine wesentliche Rolle. Allerdings sollte betont werden, dass die Ausarbeitung der ZNS-Veränderungen sehr detailliert ist, sodass ein guter Überblick über mögliche Auffälligkeiten vermittelt wird.

9.5 Die Hoyme-Kriterien (2005 und 2016)

Die Hoyme-Kriterien liegen in der ersten Fassung von 2005 und dem Update von 2016 vor und werden im Folgenden beschrieben.

9.5.1 Die Hoyme-Kriterien (Januar 2005)

Im Januar 2005 wurden die *revidierten IOM-Kriterien oder Hoyme-Kriterien* von Hoyme et al. veröffentlicht [77]. Das Ziel war es, die bereits bestehenden Kriterien zu verdeutlichen und das System für den diagnostischen und klinischen Alltag anwendbarer zu machen [77]. Dabei sollten die Reliabilität und Validität erhöht werden, um so den Betroffenen eine bessere und frühere Therapie zu ermöglichen und die Forschung durch strukturiert definierte Begrifflichkeiten voranzutreiben [77].

Nötig sei diese Überarbeitung, weil die bestehenden *IOM-Kriterien* zu vage wären, keine spezifischen Parameter beinhalteten und ein verhaltenskognitiver Phänotyp nicht deutlich definiert sei [77]. Zudem sei nicht festgelegt, in welchem Umfang die Familie und der genetische Hintergrund untersucht werden müssten [77]. Der letzte Kritikpunkt richtete sich an die Definitionen ARBD und ARND, die nicht praktikabel beschrieben seien [77].

So wurde ein System formuliert, das weder falsch-positive noch falsch-negative Resultate erlauben sollte, dafür präzise diagnostische Kriterien böte, die auch die genetischen und familiären Hintergründe einbinden würden [77]. Ein multidisziplinäres Team sollte die Diagnostik übernehmen [77].

Um diese Ziele zu erreichen, wurde eine Kohortenstudie in Nordamerika und Südafrika durchgeführt, anhand derer die Modifikation der Kriterien erfolgte [77]. Im Vergleich zu den *IOM-Kriterien* von 1996 wurde die Form der Einteilung der Untergruppen (FAS, pFAS, ARBD und ARND) beibehalten [77]. Dabei erfolgte eine spezifischere Definition einzelner Kriterien [77]. So wurden beispielsweise Cut-off-Werte für die Perzentilen eingefügt (siehe Tabelle 11, S. 88) [77].

Ein für die *Hoyme-Kriterien* besonderes Merkmal ist, dass für die Erfüllung der kraniofazialen Auffälligkeiten lediglich mindestens zwei anstatt mindestens drei Merkmale gefordert werden (im Gegensatz zu *4DDC* und *CDC-Kriterien*) [77]. Auffällig ist auch, dass sowohl für FAS als auch für pFAS die Möglichkeit einer Diagnosestellung ohne bekannten Alkoholkonsum der Mutter besteht [77]. Zusätzlich erfolgte eine detaillierte Ausarbeitung der Kriterien für ARBD und ARND (siehe Tabelle 11, S. 88) [77]. Diagnosen im Rahmen einer FASD sollten aber weiterhin als Ausschlussdiagnosen betrachtet werden [77].

Die Autoren beschrieben, dass das veränderte System viele Stärken aufwies [77]. Die Ungenauigkeiten der *IOM-Kriterien* wären überwunden, die Begriffe ARBD und ARND wären spezifischer definiert, die neuen Kriterien ließen sich multidisziplinär verwenden und seien evidenzbasiert [77]. Tests hätten die Anwendbarkeit der neuen Methoden demonstriert [77]. Zusätzlich seien auch genetische Differentialdiagnosen und andere Malformationssyndrome mit eingeschlossen [77].

I. FAS mit bestätigtem mütterlichem Alkoholkonsum (A – D erforderlich)

- A Bestätigter mütterlicher Alkoholkonsum
- B Nachweis von mind. 2 charakteristischen fazialen Merkmalen :
 - 1. kurze Lidspalte (≤ 10 . P.)
 - 2. Schmales Oberlippenrot (Rang 4 / 5, Lip-Philtrum-Guide)
 - 3. Weiches Philtrum (Rang 4 / 5, Lip-Philtrum-Guide)
- C Nachweis eines prä- / postnatalen Wachstumsdefizits:
Größe / Gewicht ≤ 10 . P., angepasst an Ethnizität
- D Nachweis eines insuffizienten Gehirnwachstums / auffällige Morphogenese,
mind. 1 der folgenden Merkmale:
 - 1. strukturelle Gehirnanomalie
 - 2. Mikrozephalie ≤ 10 . P.

II. FAS ohne bestätigten mütterlichen Alkoholkonsum

IB, IC und ID wie zuvor

III. pFAS mit bestätigtem mütterlichem Alkoholkonsum (A – C erforderlich)

- A Bestätigter mütterlicher Alkoholkonsum
- B Nachweis von mind. 2 charakteristischen fazialen Merkmalen:
 - 1. kurze Lidspalte (≤ 10 . P.)
 - 2. Schmales Oberlippenrot (Rang 4/5, Lip-Philtrum-Guide)
 - 3. Weiches Philtrum (Rang 4/5, Lip-Philtrum-Guide)
- C Mind. 1 der folgenden Merkmale:
 - 1. Nachweis eines prä- / postnatalen Wachstumsdefizits
Größe / Gewicht ≤ 10 . P., angepasst an Ethnizität
 - 2. Nachweis eines insuffizienten Gehirnwachstums / auffällige Morphogenese,
mind. 1 der folgenden Merkmale:
 - a. strukturelle Gehirnanomalie
 - b. Mikrozephalie ≤ 10 . P.
 - 3. Nachweis eines komplexen Musters von neurokognitiven Einschränkungen,
(die sich nicht anderweitig erklären lassen):
 - a. z. B. Einschränkung von Fähigkeiten in den Bereichen Problemlösung, Planung, Urteilsfähigkeit, Abstraktion, Sprache, Emotionen, Motorik, schulische Leistung, soziales Verhalten

IV. pFAS ohne bestätigten mütterlichen Alkoholkonsum

III B und III C wie zuvor

V. ARBD (A – C erforderlich)

- A Bestätigter mütterlicher Alkoholkonsum
- B Nachweis von mind. 2 charakteristischen fazialen Merkmalen:
 1. kurze Lidspalte (≤ 10 . P.)
 2. Schmales Oberlippenrot (Rang 4/5, Lip-Philtrum-Guide)
 3. Weiches Philtrum (Rang 4/5, Lip-Philtrum-Guide)
- C Kongenitale strukturelle Defizite in mind. einer Kategorie, (wenn nur geringe Anomalien in mind. zwei Kategorien):

Kardial: z. B. Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt, Gefäßanomalien, konotrunkale Herzfehler; *Skelettal:* z. B. Radioulnare Synosthose, vertebrale Segmentanomalien, Kontrakturen großer Gelenke, Skoliose; *Renal:* z. B. aplastische / hypoplastische / dysplastische Nieren, Hufeisenniere; *Augen:* z. B. Strabismus, Ptosis, Gefäßveränderungen, Sehnervhypoplasie; *Ohren:* z. B. Schalleitungsschwerhörigkeit, neurosensorische Hörverluste

geringere Anomalien: z. B. hypoplastische Nägel, kurzer fünfter Finger, Klinodaktylie, Kamptodaktylie, Kielbrust, Trichterbrust, strukturelle Ohrveränderungen („railroad track ears“), Hockeyschlägerform der Palmarfalten („Hockey stick“)

VI. ARND (A und B)

- A Bestätigter mütterlicher Alkoholkonsum
- B 1. Nachweis eines insuffizienten Gehirnwachstums / auffällige Morphogenese, mind. 1 der folgenden Merkmale:
 a. strukturelle Gehirnanomalie
 b. Mikrozephalie ≤ 10 . P.
2. Nachweis eines komplexen Musters von neurokognitiven Einschränkungen, (die sich nicht anderweitig erklären lassen):
 a. z. B. Einschränkung von Fähigkeiten in den Bereichen Problemlösung, Planung, Urteilsfähigkeit, Abstraktion, Sprache, Emotionen, Motorik, schulische Leistung, soziales Verhalten

Tabelle 11 Hoyme-Kriterien, 2005 [29]

Als Schwäche des Systems beschrieb das Komitee selbst, dass die genutzten Referenzwerte zum Zeitpunkt des Erscheinens nur für die weiße Bevölkerung zur Verfügung gestanden hätten [77]. Aus diesem Grund sollte das Urteil über die Diagnose von einem Spezialisten getroffen werden sowie eine Ausarbeitung weiterer Referenzwerte für andere Ethnizitäten erfolgen [77]. Auch sei die Diagnosestellung bei jungen Kindern erschwert, weil die ZNS-Veränderungen sich häufig erst im Laufe der

Zeit manifestierten [77]. Allgemein sei das Gebiet der ZNS-Auffälligkeiten und der ARND noch nicht abschließend erforscht [77].

Insgesamt lässt sich feststellen, dass im Vergleich zu den *IOM-Kriterien* einige Cut-off-Werte hinzugefügt wurden und so die Kriterien weniger Spielraum für die Interpretation und damit für die Diagnostik bieten.

Auffallend ist, dass die fazialen Kriterien mit nur zwei bestätigten Merkmalen erfüllt werden können. Astley kritisiert an der Wahl dieser Kriterien, dass durch die lediglich zwei notwendigen Merkmale keine ausreichende Sensitivität und Spezifität mehr gewährleistet sei, sodass häufiger Kinder eine falsch-positive Diagnose erhalten würden, obwohl sie während der Schwangerschaft nicht alkoholexponiert waren [16].

9.5.2 Das Update der Hoyme-Kriterien (2016)

Im Jahr 2016 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Hoyme ein Update der zuvor im Jahr 2005 erschienenen Diagnosekriterien [76]. Das Update hatte das Ziel, die bereits vorhandenen Kriterien noch weiter zu spezifizieren, um eine noch genauere Diagnostik gewährleisten zu können [76]. Dazu wurde über einen Zeitraum von zwei Jahren anhand von neuen Forschungsergebnissen und durch (Telefon-) Konferenzen einzelner Gruppen und des gesamten Komitees ein neues Konzept erarbeitet [76].

Allgemein ist das Diagnosesystem aber weiterhin stark an das vorherige angelehnt (siehe Tabelle 12, S. 91) [76]. Z. B. blieb die Einteilung der Untergruppen unverändert und es besteht weiterhin die Möglichkeit, FAS und pFAS mit oder ohne bestätigten Alkoholkonsum zu diagnostizieren [76].

Die kraniofazialen Merkmale wurden insofern modifiziert, als dass die Messwerte jeweils anhand von ethnisch passenden Referenzwerten und -tabellen beurteilt werden sollten [76]. Es wurde die Empfehlung ausgesprochen, die Untersuchungen weiterhin klinisch und nicht fotografisch durchzuführen [76]. Unverändert blieben die Kriterien, dass nur zwei der typischen drei Merkmale für die Diagnosestellung erforderlich wären, sowie dass die zehnte Perzentile für den Kopfumfang und die Lidspalte als Cut-off-Wert galt [76]. Das Komitee entschied sich also weiterhin im Vergleich zu z. B. dem *4DDC* eher lockere Diagnosekriterien beizubehalten, was durch eine geminder-

te Sensitivität zu einer Überdiagnostik führen könnte [76]. Diesem Risiko sollte aber dadurch entgegengewirkt werden, dass in multidisziplinären Fallkonferenzen über die Stellung einer Diagnose entschieden wird [76].

Laut Annahme des Komites ließen die primären Manifestationen des teratogenen Effekts des Alkohols sich am Gehirn finden [76]. Allgemein wurde den verhaltensneurologischen Veränderungen eine größere Bedeutung als zuvor zugeschrieben [76]. Deshalb sei es besonders relevant, die Definition der ZNS-Kriterien noch zu optimieren [76]. Die Kriterien der neurokognitiven Beeinträchtigung wurden deshalb detaillierter aufgeschlüsselt als im vorherigen Diagnosesystem (vergleiche Tabelle 11, S. 88 und Tabelle 12, S. 91) [76]. Zum einen gibt es dabei eine Unterscheidung bezüglich des Alters [76]. Für Kinder, die jünger als drei Jahre sind, gelten andere Kriterien, weil eine vollständige Diagnostik vor dem Erreichen dieses Alters noch nicht möglich sei [76]. Zum anderen wurden die Kriterien für kognitive Beeinträchtigungen und für Verhaltensauffälligkeiten voneinander getrennt und standardisierte Tests zur genauen Beurteilung empfohlen [76]. In diesem Zusammenhang fällt auf, dass die zur Erfüllung der Kriterien geforderten Standardabweichungen als „ $\geq 1,5$ “ benannt wurden und damit weiter gefasst sind, als in anderen Systemen, in denen mindestens 2 Standardabweichungen gefordert werden [13, 76, 95].

Zusätzlich wurden die strukturellen ZNS-Veränderungen um nicht-febrile Anfälle (Epilepsie) als Kriterium ergänzt [76].

I. FAS (mit oder ohne bestätigten mütterlichen Alkoholkonsum (Kriterien A – D))

- A Mind. 2 charakteristische faziale Auffälligkeiten:
 - 1. kurze Lidspalte (≤ 10 . P.)
 - 2. Schmales Oberlippenrot (Rang 4 / 5, wenn möglich, Guide an Ethnizität angepasst)
 - 3. Weiches Philtrum (Rang 4 / 5, wenn möglich, Guide an Ethnizität angepasst)

- B Prä- / Postnatales Wachstumsdefizit:
Größe / Gewicht ≤ 10 . Perzentile, wenn möglich, Guide an Ethnizität angepasst

- C Mangelndes Gehirnwachstum, abnormale Morphogenese / Neurophysiologie, mind. 1 der folgenden Merkmale:
 - 1. Mikrozephalie (≤ 10 . Perzentile)
 - 2. strukturelle Gehirnanomalie
 - 3. wiederholt nicht-fieberhafte Anfälle (ohne andere Ursache)

- D Neurokognitive Beeinträchtigung:

1. Kinder \geq 3 Jahre (a oder b)

a. MIT KOGNITIVER BEEINTRÄCHTIGUNG

- Nachweis einer globalen Beeinträchtigung (\geq 1,5 SD unter der Norm, oder nicht-verbaler IQ oder verbaler IQ oder räumlich-visueller IQ \geq 1,5 SD unter der Norm
ODER

- Kognitives Defizit in mind. 1 Domäne \geq 1,5 SD unter der Norm (Exekutivfunktion, Lernschwäche, Merkfähigkeitsschwäche, räumlich-visuelle Schwäche)

b. MIT VERHALTENZAUFFÄLLIGKEIT OHNE KOGNITIVE EINSCHRÄNKUNG

- Nachweis von Verhaltensauffälligkeit in mind. 1 Domäne \geq 1,5 SD unter der Norm: Selbstregulation (Stimmung, Aufmerksamkeit, Impulskontrolle)

2. Kinder $<$ 3 Jahre

- Nachweis von Entwicklungsverzögerung \geq 1,5 SD unter der Norm

II. pFAS

Mit dokumentiertem PAE, Kriterien A und B

A Siehe IA

B Siehe ID

Ohne dokumentierten PAE, Kriterien A, B, C

A Siehe IA

B Siehe IC

C Siehe ID

III. ARND, Kriterien A und B, nicht möglich bei Kindern $<$ 3 Jahre

A Dokumentierte PAE

B 1. Kinder \geq 3 Jahre (a oder b)

a. MIT KOGNITIVER BEEINTRÄCHTIGUNG

- Nachweis einer globalen Beeinträchtigung (\geq 1,5 SD unter der Norm, oder nicht-verbaler IQ oder verbaler IQ oder räumlich-visueller IQ \geq 1,5 SD unter der Norm
ODER

- Kognitives Defizit in mind. 1 Domäne \geq 1,5 SD unter der Norm (Exekutivfunktion, Lernschwäche, Merkfähigkeitsschwäche, räumlich-visuelle Schwäche)

b. MIT VERHALTENZAUFFÄLLIGKEIT OHNE KOGNITIVE EINSCHRÄNKUNG

- Nachweis von Verhaltensauffälligkeit in mind. 1 Domäne \geq 1,5 SD unter der Norm: Selbstregulation (Stimmung, Aufmerksamkeit, Impulskontrolle)

IV. ARBD, Kriterien A und B

A Dokumentierte PAE

Tabelle 12 Update der Hoyme-Kriterien, 2016 [48]

Als weitere Neuerung kam hinzu, dass eine Tabelle zur Definition von pränataler Alkoholexposition und der Klassifizierung des Alkoholkonsums in der Schwangerschaft zusätzlich zu den Diagnosekriterien vorgelegt wurde (siehe Tabelle 13, S. 92) [76].

Definition über die Dokumentation pränataler Alkoholexposition	
Eines oder mehr der folgenden Umstände müssen erfüllt werden, um PAE während der Schwangerschaft nachzuweisen (inkl. Berichte über die Trinkmenge der Mutter in den drei Monaten vor der Schwangerschaft). Die Informationen müssen von der Mutter stammen oder von verlässlichen Quellen (z. B. Familienmitglieder, medizinische oder sozialdienstliche Dokumentation)	
	- ≥ 6 Drinks / Woche für ≥ 2 Wochen in der Schwangerschaft
	- ≥ 3 Drinks pro Gelegenheit zu ≥ 2 Gelegenheiten in der Schwangerschaft
	- Dokumentation von alkoholbedingten sozialen oder legalen Problemen während oder vor der betreffenden Schwangerschaft (z. B. alkoholisiertes Autofahren, Behandlung aufgrund von Alkoholkonsum)
	- Dokumentation von Alkoholkonsum in der Schwangerschaft durch positiven Bluttest, Atemtest, Urintest
	- Positiver Test zum Nachweis von Alkohol durch Biomarker in der Schwangerschaft oder bei der Geburt (z. B. Fettsäureethylester, Phosphatidylethanol oder Ethylglucuronide im mütterlichen Haar, Fingernägel, Urin, Blut, Plazenta oder Mekonium)
	- Zunehmendes vorgeburtliches Risiko, das mit Alkoholkonsum in der Schwangerschaft in Verbindung steht und durch Screeningtools bestimmt wird (z. B. AUDIT)

Tabelle 13 Dokumentation von PAE, Hoyme-Kriterien, 2016 [48]

Insgesamt fällt auf, dass das vorliegende Diagnosesystem an Details stark zugenommen hat, aber allgemein der Linie der zuvor in den *IOM-Kriterien* und der ersten Fassung der *Hoyme-Kriterien* beschriebenen Untergruppen und deren Definition treu bleibt.

So haben sich die Cut-off-Werte der Perzentilen nicht geändert. Auch sind weiterhin zwei faziale Merkmale für die Erfüllung der Kriterien notwendig. Neu sind die detaillierte Definition der pränatalen Alkoholexposition, die Aufnahme von nicht-fieberhaften Krampfanfällen in die Kriterien sowie die detaillierte Ausarbeitung der neurokognitiven Auffälligkeiten.

9.6 Kanadische Leitlinien (2005 und 2015)

Auch in Kanada wurde 2005 eine FASD-Leitlinie entwickelt und zehn Jahre später deren Update veröffentlicht. In den folgenden Abschnitten werden diese beiden Leitlinien vorgestellt.

9.6.1 Erste kanadische Leitlinie (März 2005)

Im März 2005 wurde die erste kanadische Leitlinie zur FASD-Diagnostik von Chudley und seinen Kollegen veröffentlicht [44]. Dieses eigene System sei notwendig, weil noch immer zu selten eine korrekte Diagnose gestellt würde und dadurch zu wenig Betroffenen adäquate Unterstützung zugänglich wäre [44].

Die Leitlinie entstand durch multidisziplinäre Expertentreffen und sollte eine Art Harmonisierung von *IOM-Kriterien* und *4DDC* darstellen, indem Komponenten beider Systeme kombiniert wurden [44]. Weiterhin wurde der Begriff FASD nicht als diagnostische Kategorie verwendet, sondern sollte als Sammel- und Oberbegriff dienen [44].

Das vorgestellte Diagnosesystem lässt sich in sieben Teilschritte gliedern, die im Folgenden kurz vorgestellt werden [44]:

- a. Screening und Überweisung an einen Spezialisten
Screening auf Alkoholkonsum in der Schwangerschaft, Empfehlung auf vollständigen Verzicht von Alkohol während der Schwangerschaft, Überweisung an einen Spezialisten bei Verdacht auf mögliche FASD-Diagnose
- b. Körperliche Untersuchung und differentialdiagnostische Abklärung
Allgemeine physische und neurologische Untersuchung mit Fokus auf FASD-relevante Aspekte: Wachstum, faziale Gesichtszüge
- c. Neuropsychologische Untersuchungen
Beurteilung verhaltensneurologischer Auffälligkeiten
- d. Therapie und Kontrolluntersuchungen
Diagnose als sensibles Thema in der Familie, Weiterbetreuung und Kontrolluntersuchungen, Weitervermittlung für zusätzliche Unterstützung

- e. Auswertung des mütterlichen Alkoholkonsums in der Schwangerschaft
 Verlässlichkeit der Angaben prüfen, Trinkmenge / Häufigkeit / Dauer bestimmen, Abklärung eines weiteren Substanzgebrauchs, Informationen über vorherige Schwangerschaften
- f. Einteilung der diagnostischen Kriterien in die Gruppen FAS, pFAS und ARND
 (siehe Tabelle 14, S. 94), Verwendung des Begriffs ARBD wird nicht empfohlen
- g. Harmonisierung der Leitlinie mit den IOM-Kriterien und dem 4DDC
 Verwendung des 4DDC für alle Messungen, Nutzung der IOM-Terminologie zur Beschreibung der Diagnose

	FAS	pFAS	ARND
Wachstum	Nachweis von prä- / postnatalen Wachstumsbeeinträchtigungen, mind. 1 Merkmal: - Geburtsgewicht / -größe ≤ 10. P. - Größe oder Gewicht (angepasst an Alter) ≤ 10. P. - Disproportional niedrige Gewicht-für-Größe-Ratio (= 10. P.)		
Faziale Auffälligkeiten	Gleichzeitiges Auftreten aller 3 Merkmale: - Kurze Lidspalte (2 oder mehr SD unter der Norm) - flaches Philtrum (Rang 4 / 5, Lip-Philtrum-Guide) - schmale Oberlippe (Rang 4 / 5, Lip-Philtrum-Guide)	Mind. 2 Auffälligkeiten (siehe FAS)	
ZNS- Auffälligkeiten	Beeinträchtigungen in mind. 3 Bereichen: harte und weiche neurologische Zeichen; Gehirnstruktur; Kognition; Kommunikation; schulische Leistung; Merkfähigkeit; Exekutivfunktion und Abstraktionsfähigkeit; Aufmerksamkeitsdefizit / Hyperaktivität; Anpassungsvermögen, soziale Fähigkeiten, soziale Kommunikation		
Alkohol	Bestätigter oder unbestätigter Alkoholkonsum	Bestätigter mütterlicher Alkoholkonsum	

Tabelle 14 Kanadische Leitlinie, 2005 [44]

Die diagnostischen Gruppen FAS, pFAS und ARND sind in Tabelle 14, S. 94 beschrieben [44]. Ein auffälliges Wachstum wird nur für die Diagnose FAS gefordert und ist mit Cut-off-Werten definiert [44]. Faziale Auffälligkeiten sind jeweils für die Diagnose FAS (alle drei Merkmale) und pFAS (mind. zwei Merkmale) notwendig und

sind ebenfalls klar definiert [44]. Der Bereich der ZNS-Auffälligkeiten muss in allen drei Gruppen für eine Diagnosestellung mit Beeinträchtigungen in mindestens drei Bereichen betroffen sein [44].

Zusätzlich beschrieben Chudley et al., dass weiterhin ein großer Mangel an verlässlichen Daten herrsche, der in Zukunft zu einer verbesserten Diagnostik beitragen könnte [44]. Um dennoch auch weiterhin diagnostische Fortschritte zu ermöglichen und eine frühzeitige Intervention beginnen zu können, sollten die Diagnose in multidisziplinärer Zusammenarbeit gestellt und in den diagnostischen Prozess Involvierte geschult werden [44].

In Bezug auf den mütterlichen Alkoholkonsum wurde erläutert, dass weiterhin zuverlässige Marker zum Nachweis fehlen würden und außerdem nicht außer Acht gelassen werden sollte, dass nicht alle nachgewiesenen ZNS-Veränderungen in einem Zusammenhang mit PAE stehen müssen [44].

Schwierigkeiten würden besonders bei der Diagnostik von Alkoholschäden im Erwachsenenalter auftreten, weil die Kriterien sich mit der Zeit wandeln oder weitere Traumata die Veränderungen beeinflussen könnten [44]. Ebenso würden ein eigener Alkohol- und Drogenkonsum oder psychiatrische Erkrankungen die Diagnostik zusätzlich erschweren [44].

Insgesamt sollte die erforderliche Unterstützung der Betroffenen nicht ausschließlich an die Diagnose gebunden sein, sondern an die Funktionseinschränkungen angepasst werden [44]. Um diesen Prozess zusätzlich zu unterstützen, sei die Schulung von in den diagnostischen und therapeutischen Prozess involviertem Fachpersonal notwendig [44].

Auffällig ist, dass im Gegensatz zu den *IOM-Kriterien* für die Diagnose pFAS keine Wachstumsauffälligkeiten erforderlich sind [44]. Die ZNS-Kriterien sind im Vergleich relativ streng, was laut Leitliniengruppe Überdiagnosen vermeiden soll [44].

Die kanadischen Leitlinien beinhalten also tatsächlich einen Versuch der Kombination verschiedener Systeme. Sie sind übersichtlich dargestellt und liefern Erklärungen und Überlegungen zu verschiedenen Aspekten.

9.6.2 Update der kanadischen Leitlinie (2015)

Im Jahr 2015 veröffentlichten Cook et al. ein Update der kanadischen Leitlinien, das erstmals anhand der AGREE-II Kriterien (siehe Kap. 10.2) erstellt wurde und den Anspruch erhebt, evidenzbasiert zu sein [50]. Dieses Update stützt sich auf die wachsende Erfahrung und Sammlung von Daten sowie auf das Wissen, dass auch wenig Alkohol in der Schwangerschaft zu schwerwiegenden Schäden führen kann [50]. Es entstand zwischen 2012 und 2015 in Zusammenarbeit einer 14-köpfigen Expertengruppe im Rahmen eines Prozesses, der genau dokumentiert und für die Öffentlichkeit zugänglich ist [50].

Als wesentliche Änderung wurde FASD erstmals als diagnostischer Begriff und nicht mehr als Oberbegriff eingeführt (siehe Tabelle 15, S. 97) [50]. Zudem ergab sich eine Änderung der Einteilung der Untergruppen [50]. Zukünftig soll zwischen der FASD mit dem Auftreten der drei charakteristischen fazialen Veränderungen und der FASD mit weniger als drei dieser Veränderungen unterschieden werden [50]. Die Wachstumsstörungen wurden vollständig aus den diagnostischen Kriterien entfernt [50]. Die ZNS-Veränderungen hingegen wurden überarbeitet, teilweise umbenannt und genauer definiert [50].

Außerdem sieht das überarbeitete System eine Kategorie vor, in der die Kriterien für FASD zum Untersuchungszeitpunkt nicht erfüllt werden können, aber trotzdem ein *Risiko für FASD* nachzuweisen ist [50]. Somit könne zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Evaluation der Symptome erfolgen und die Betroffenen weiter beobachtet werden [50].

Die Leitlinie beinhaltet einen Algorithmus im Sinne eines Entscheidungsbaumes, der die Diagnosestellung leiten soll [50]. Zu Beginn steht dabei die Frage nach der intrauterinen Alkoholexposition [50]. Daran anschließend erfolgen die Prüfung von fazialen Auffälligkeiten und zuletzt die von ZNS-Veränderungen [50]. Ebenfalls relevant sind das Alter der Betroffenen und gegebenenfalls, ob eine Mikrozephalie vorliegt, weil besonders bei jungen Kindern zum Teil noch keine aussagekräftigen Tests zur Beurteilung der verhaltensneurologischen Auffälligkeiten möglich seien [50].

Trotzdem sei auch dieser entstandene diagnostische Algorithmus nicht endgültig, weil noch einige Wissenslücken bezüglich der FASD bestünden [50]. Weitere For-

schung sei beispielsweise bezüglich der Zusammenhänge von FASD und Schlafstörungen oder der Assoziation zwischen pränataler Alkoholexposition und anderen psychischen Erkrankungen nötig [50].

	FASD mit 3 charakteristischen fazialen Veränderungen	FASD ohne charakteristische faziale Veränderungen	Risiko für FASD KEINE Diagnose
Gesicht	Alle 3 Merkmale: - Lidspaltenlänge ≥ 2 SD unter der Norm - Philtrum (Rang 4 / 5 Lip-Philtrum-Guide) - Oberlippenrot (Rang 4 / 5 Lip-Philtrum-Guide)		Merkmale möglich, aber ZNS-Evaluation noch zu früh
ZNS	Einschränkungen (≥ 2 SD unterhalb der Norm) in mind. 3 Kategorien: Motorische Funktion, Neuroanatomie / Neurophysiologie, Kognition, Sprache, schulische Leistung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktion (inklusive Impulskontrolle und Hyperaktivität), Affektregulation und Anpassungsvermögen, soziale Kompetenz oder soziale Kommunikation		Kriterien werden nicht erfüllt oder Patient zu jung für Evaluation
Alkoholkonsum	Bestätigt / unbekannt	Bestätigt (ungefähre Dosis assoziiert mit entwicklungsneurologischen Einschränkungen)	bestätigt

Tabelle 15 Update kanadische Leitlinie, 2015 [50]

Zusammenfassend fällt auf, dass dieses Update die ehemals vielfältigeren Möglichkeiten der Unterteilung zurücknimmt. FASD wird außerdem erstmals als diagnostische Kategorie verwendet. Ebenfalls bemerkenswert ist, dass die Wachstumsauffälligkeiten nicht mehr im diagnostischen Algorithmus auftauchen. Die Einführung der Kategorie *Risiko für FASD* erinnert an frühere Versuche, Kategorien für Fälle zu finden, die nicht alle Kriterien erfüllen.

In dem Artikel „*A Critique of the new Canadian Fetal Alcohol Spectrum Disorder Guideline*“ kritisierten McLennan und Braunberger diese neuen Leitlinien [118]. Eine ausführliche Auseinandersetzung mit dieser Kritik findet sich in Kapitel 12.1.3.

9.7 Australische Leitlinie (2016)

Im Jahr 2016 wurde schließlich auch in Australien, unterstützt vom dortigen Gesundheitsministerium, ein Algorithmus veröffentlicht, der die FASD-Diagnosestellung erleichtern und von einem multidisziplinären Team genutzt werden sollte [34]. Das australische Komitee orientierte sich dabei besonders an dem kanadischen System und dessen Update aus dem Jahr 2015 [34].

Der Algorithmus sieht vor, zunächst zu prüfen, ob in der Schwangerschaft Alkohol konsumiert wurde und festzustellen, ob weitere Faktoren (z. B. Geburtskomplikationen, genetische Faktoren, Kopfverletzungen, ein frühkindliches Trauma (soziale / emotionale Misshandlung), Seh- oder Hörschwächen oder der Konsum anderer Substanzen) Veränderungen bei dem jeweils betroffenen Kind ausgelöst haben könnten [34].

Im nächsten Schritt werden die entwicklungsneurologischen Beeinträchtigungen beurteilt [34]. Zu diesen gehören die folgenden Kategorien: Strukturelle Gehirnveränderungen, motorische Fähigkeiten, Kognition, Sprache, schulische Leistung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Affektregulation, Anpassungsvermögen und soziale Kompetenz [34]. Für die Erfüllung der Kriterien muss eine schwere Beeinträchtigung in dem jeweils untersuchten Bereich vorliegen (Cut-off-Wert: zwei oder mehr Standardabweichungen unterhalb der Norm / kleiner als die dritte Perzentile) [34]. Die entwicklungsneurologischen Muster für FASD werden als komplex aber nicht spezifisch beschrieben, weil wie bereits erwähnt die Alkoholmenge, der Zeitpunkt, genetische und Umweltfaktoren zu einer großen Variabilität führen würden [34].

Erst im dritten Schritt werden die fazialen oder andere physische Veränderungen beurteilt und dokumentiert [34]. Im Vordergrund steht hierbei die Beurteilung der drei charakteristischen fazialen Merkmale [34]. Zusätzlich werden mögliche Differentialdiagnosen untersucht [34].

Nach der Überprüfung dieser drei Schritte und der Dokumentation der Ergebnisse in dafür vorgesehenen Formularen kann die Zuteilung zu einer diagnostischen Gruppe erfolgen [34]. Auch im Australischen System ist FASD der Überbegriff für alle durch Alkoholkonsum ausgelösten Formen des Syndroms und wird gleichzeitig als diag-

nostischer Begriff verwendet - im Gegensatz zu allen anderen Diagnosesystemen mit Ausnahme des kanadischen Updates [34].

Für die vollständige Diagnose wird für die beiden Untergruppen eine starke entwicklungsneurologische Beeinträchtigung in mindestens drei Kategorien (siehe Tabelle 16, S. 99) gefordert [34].

Weiter eingeteilt wird die FASD analog zum Update der kanadischen Leitlinien [34]. Einerseits kann also *FASD mit drei typischen fazialen Veränderungen* (schmale Oberlippe, kurze Lidspalte, flaches Philtrum - ehemals FAS) unterschieden werden, wobei der Alkoholkonsum bestätigt oder unbekannt sein kann und Wachstumsauffälligkeiten nicht zwingend erforderlich sind [34]. Andererseits existiert die Untergruppe *FASD mit weniger als drei fazialen Veränderungen* (ehemals pFAS und ND/AE), die auch einen bestätigten Alkoholkonsum erfordert [34].

Diagnose	FASD mit 3 fazialen Auffälligkeiten	FASD mit weniger als 3 fazialen Auffälligkeiten
Alkoholkonsum	Bestätigt / unbekannt	Bestätigt
ZNS	Starke entwicklungsneurologische Beeinträchtigungen (≥ 2 SD unterhalb der Norm) in mind. 3 Gruppen: strukturelle Gehirnveränderungen, motorische Fähigkeiten, Kognition, Sprache, schulische Leistung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Affektregulation, Anpassungsvermögen und soziale Kompetenz	
Gesicht	3 faziale Auffälligkeiten: - Lidspaltenlänge ≥ 2 SD unter der Norm - Philtrum (Rang 4 / 5 Washington Lip-Philtrum-Guide) - Oberlippenrot (Rang 4 / 5 Washington Lip-Philtrum-Guide)	Weniger als 3 Auffälligkeiten

Tabelle 16 Vereinfachtes australisches Diagnosesystem [34]

Außerdem wird erwähnt, dass die Diagnose bei Kindern, die jünger als sechs Jahre alt sind, oder bei Erwachsenen eines genauen Assessments bedürfe [34]. Möglich ist z. B. auch die Kategorie *Risiko für FASD* zu stellen und dann in Folgeuntersuchungen ein abschließendes Urteil zu fällen [34]. Für die Überprüfung der einzelnen Symptome werden jeweils Tests zur Erhebung empfohlen [34].

Wie im kanadischen Update spielen auch in diesem System die Wachstumsveränderungen nur noch eine untergeordnete Rolle [34]. Zwar wird empfohlen, die Werte zu erheben und zu dokumentieren, aber für die Diagnose spielen sie keine Rolle mehr [34].

Insgesamt bietet auch dieses System wieder nur zwei diagnostische Gruppen und nutzt dabei den Begriff FASD in einem diagnostischen Sinn. Auf diese Weise wird der Fokus auf die Fragestellung gelegt, ob überhaupt eine FASD-Diagnose vergeben werden sollte. Auffallend im australischen System sind die genauen Hinweise auf mögliche Tests zur Erhebung der einzelnen Kriterien.

10 Leitlinienentwicklung in Deutschland, allgemein und Ablauf bei FAS(D)

Im folgenden Abschnitt wird der Ablauf einer Leitlinienerstellung anhand der deutschen FAS(D)-Leitlinie von 2012 und 2016 dargestellt. Dabei werden jeweils zunächst allgemeine Aspekte der Erstellung einer Leitlinie erläutert, bevor anschließend der konkrete Ablauf der FAS(D)-Leitlinienerstellung beschrieben wird.

10.1 Definition einer Leitlinie

Medizinische Leitlinien sind klar formulierte Handlungsleitfäden für Ärzte, die der systematischen Verbesserung der medizinischen Versorgung dienen sollen [120]. Sie ermöglichen es, die aktuellsten wissenschaftlichen Entwicklungen und Erkenntnisse in Form von Entscheidungshilfen auf einer transparenten Grundlage in den Praxisalltag zu integrieren [10, 120]. Dabei muss die Anwendbarkeit der Leitlinie für jeden Fall individuell geprüft werden [120]. Außerdem steht die Qualitätsentwicklung im Gesundheitswesen stark im Vordergrund [9, 120].

Zusätzlich bieten Leitlinien auch Patienten und anderen Beschäftigten in medizinischen Berufsfeldern ein Orientierungs- und Informationsspektrum zu jeweils relevanten Fragestellungen [120].

10.2 Entwicklung einer Leitlinie

Um die Qualität und Relevanz der einzelnen Leitlinien zu sichern, wurde 2012 in Deutschland durch die *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* (AWMF) ein Regelwerk zur Erstellung von Leitlinien festgelegt [9]. Damit ein internationaler Qualitätsstandard erreicht wird, orientiert sich dieses Regelwerk am *Deutschen Leitlinienbewertungsinstrument* (DELBI) [9]. Dieses ist in Form einer Checkliste in acht Domänen mit 34 spezifischen Kriterien unterteilt, von denen sich wiederum die Domänen 1 - 6 aus dem internationalen *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation* (AGREE)-Instrument ableiten [10, 37]. Das AGREE-Instrument entstand in internationaler Zusammenarbeit und wurde 2003 erstmals veröffentlicht [37]. Es liegt aktuell in der seit September 2013 gültigen AGREE II-Fassung vor [7, 37].

Durch die Verwendung standardisierter Checklisten können zudem die interne Validität und die Wahrscheinlichkeit der Zielführung der Leitlinie abgeschätzt werden [10].

Der Entstehungsprozess von medizinischen Leitlinien anhand des AWMF-Regelwerks gliedert sich in fünf Phasen, die sich auch in den DELBI-Kriterien widerspiegeln [9].

10.3 Erste Entwicklungsphase

Im Folgenden wird die erste Phase der Leitlinienentwicklung zunächst allgemein und anschließend auf die FAS-Leitlinie bezogen anhand des AWMF-Regelwerks beschrieben.

10.3.1 Allgemeiner Ablauf der ersten Entwicklungsphase

In dieser Phase wird zunächst die Planung und Organisation des Erstellungsprozesses der Leitlinie durchgeführt [120]. Hierbei geht es um die Festlegung eines relevanten Themas für eine neue Leitlinie oder Vorschläge für die Verbesserung einer bereits bestehenden sowie die konkrete Formulierung von Fragestellungen bezüglich eines nachvollziehbaren Ziels (DELBI-Domäne 1, Kriterium 1, 2) [10, 120]. An dieser Stelle sollten bereits die Anwendbarkeit im Praxisalltag mit in Betracht gezogen und die Adressaten der geplanten Leitlinie festgelegt werden [9, 120].

Um eine hohe Repräsentativität und Wissenschaftlichkeit zu gewährleisten, ist es sinnvoll, in die Leitliniengruppe multidisziplinär alle Interessengruppen einzuschließen (DELBI-Domäne 2, Kriterien 4, 5, 6) [9, 10, 120]. Dazu gehören neben zukünftigen und erfahrenen Anwendern, wie z. B. Ärzten, Psychologen, medizinischem Fachpersonal und deren Berufsverbänden etwa auch Patienten oder auch deren Vertretungen [9].

In einem ersten Fachgespräch wird bereits eine Präzisierung der Themen und Ziele vorgenommen, um auch einen angemessenen Rahmen für die anstehende Literaturrecherche zu finden [9]. Zur Unterstützung eignet sich das PICO-Schema (Patient, Intervention, Comparison, Outcome), welches vorsieht, Fragen zu den entsprechenden Punkten Patient, Intervention, Vergleichsintervention, Zielgröße in der Planung zu beachten [9].

Die erste Phase beinhaltet auch die Erarbeitung eines Finanzierungskonzepts der Leitlinie, das die verschiedenen Arbeitsschritte der Entstehung berücksichtigt [9]. Zwar erfolgt der Hauptteil der Erarbeitung meist ehrenamtlich, doch muss bei der Fi-

nanzierung ständig auf Transparenz und Unabhängigkeit geachtet werden, damit Interessenkonflikte vermieden und ausgeschlossen werden (DELBI Domäne 6, Kriterium 22) [9, 10]. An der Entstehung beteiligte Verbände und Gesellschaften sowie Autoren der Leitlinie tragen im Regelfall zu einer Mischfinanzierung bei [9]. Eine Finanzierung durch Dritte, wie z. B. Pharmakonzerne, ist nicht möglich, bzw. verhindert die Anerkennung und Publikation über das AWMF-Register [9].

Um Befangenheiten innerhalb der mit der Leitlinienerstellung beauftragten Gruppe auszuschließen, werden in der ersten Phase mögliche Interessenkonflikte abgeklärt und die Ergebnisse schriftlich festgehalten (DELBI Domäne 6, Kriterium 23) [9, 10, 120].

Diese verschiedenen Regelungen sollen die Transparenz der Entstehung erhöhen und dadurch ein größeres Vertrauen bei Anwendern und Patienten erreichen, sich also positiv auf die Umsetzung der Leitlinie auswirken [120].

Wenn alle bisher beschriebenen Rahmenbedingungen festgelegt sind, kann das Leitlinienvorhaben bei der AWMF angemeldet werden, um auf der Homepage zu erscheinen [9, 120]. Durch diese Struktur soll die Übersicht im Leitlinienregister gewahrt und die Kontaktaufnahme zu weiteren am Thema interessierten Verbänden und Gesellschaften ermöglicht werden [120].

10.3.2 Erste Phase der FAS-Leitlinienentwicklung

Die aktuelle FASD-Leitlinie entstand in zwei Schritten. Zunächst wurde eine Leitlinie ausschließlich für das Vollbild entwickelt und im Dezember 2012 veröffentlicht [92]. Im Anschluss erfolgte die Ergänzung um weitere Untergruppen aus dem Komplex der FASD, die im Februar 2016 veröffentlicht wurde [95].

Den Anfang des Leitlinienprozesses bildete das Fachgespräch zum Thema „*Diagnostik des Fetalen Alkoholsyndroms*“, das am 13.12.2010 in Berlin stattfand und von der damaligen Drogenbeauftragten der Bundesregierung Mechthild Dyckmans initiiert worden war [58, 61, 89].

Laut Ergebnisprotokoll wurde auf die Relevanz des Themas FAS(D) hingewiesen [61]. Es erfolgte die Anregung zur Erstellung einer Leitlinie, die die Versorgung von Betroffenen und den Wissensstand bei Fachpersonal sowie bei betroffenen Familien

verbessern sollte [61]. Zusätzlich wurde der präventive Aspekt durch die gesteigerte Aufmerksamkeit auf das Thema FAS(D) erörtert [61].

Als weiterer Grund für die Relevanz des Projekts wurde benannt, dass Alkoholschäden häufig auftreten würden, obwohl sie vollständig vermeidbar wären [61]. Trotzdem gäbe es bisher weder im Ausland noch in Deutschland eine Leitlinie, die evidenz- und konsensbasiert sei und dementsprechende Gütekriterien erfüllen würde [61].

Aus dem Leitlinienbericht geht die detaillierte Zielformulierung der FAS-Leitlinie hervor [93]. So wurde festgelegt, dass zunächst eine Leitlinie ausschließlich für die Diagnostik des FAS im Alter von 0 - 18 Jahren erarbeitet werden sollte, um dann in einem zweiten Schritt diese um weitere Untergruppen zu ergänzen [93]. Hinweise bezüglich Interventionen, Therapie oder einer Betreuung sowie die Ausweitung auf weitere Altersstufen könnten ebenfalls zu einem anderen Zeitpunkt ergänzt werden [93]. Die Leitlinie sollte praktikabel anwendbar sein, standardisiert und transdisziplinär erstellt werden [93]. Durch diese Aspekte wäre eine frühzeitige Diagnose möglich, um dadurch Sekundärerkrankungen einschränken und zur Aufklärung und Prävention von FAS(D) beitragen zu können [93]. Letztendlich erhoffte sich das Komitee, so langfristig die FAS(D)-Inzidenz zu senken [93].

Als Patientenzielgruppe wurden Kinder und Jugendliche mit Verdacht auf FAS(D) festgelegt [93]. Die Adressaten der FAS-Leitlinie sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst aufgezählt (siehe Tabelle 17, S. 105) [93].

Anwenderzielgruppe / Adressaten
- Niedergelassene sowie ambulant oder in der Klinik tätige Ärztinnen und Ärzte der folgenden Gebiete und Schwerpunkte: Gynäkologie und Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie, Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Suchtmedizin und des öffentlichen Gesundheitsdienstes einschließlich des Schulärztlichen Dienstes
- Niedergelassene und in der Klinik tätige Kinder- und Jugendlichen-PsychotherapeutInnen sowie Diplom- und Master-PsychologInnen
- Hebammen und Entbindungspfleger
- SozialpädagogInnen, SozialarbeiterInnen, SozialhelferInnen
- Sozialpädiatrische Zentren
- FAS-Spezialambulanzen und -Spezialisten
Bereitstellung von Information für:
- Physio-, Ergo- und SprachtherapeutInnen
- Niedergelassene sowie ambulant oder in der Klinik tätige AllgemeinmedizinerInnen

Tabelle 17 Anwenderzielgruppen der Leitlinie [93]

Für die Ausarbeitung der Leitlinie erfolgte die multidisziplinäre Zusammenstellung eines Komitees, in das verschiedene Interessengruppen, Fachgesellschaften, weitere Experten sowie Patientenvertreter integriert wurden (siehe Abbildung 16, S. 105) [93]. Die Federführung des Projektes übernahm dabei die Gesellschaft für Neuropädiatrie [93]. Die Leitung wurde Frau Dr. med. Dipl.-Psych. Landgraf und Herrn Prof. Dr. med. Heinen übertragen (an der Organisation beteiligte Personen siehe Tabelle 18, S. 106) [93].



Abbildung 16 Zusammensetzung der Leitliniengruppe [61]

Organisation der Leitlinienentwicklung
- Dr. med. Dipl.-Psych. Mirjam Landgraf (Leitlinienkoordination, Literaturrecherche, Moderation und Leitlinien-Sekretariat)
- Prof. Dr. med. Florian Heinen (Leitlinienkoordination und Moderation)
- Dr. med. Monika Nothacker, Master of public health (Literaturrecherche und Evidenzbewertung)
- Prof. Dr. med. Ina Kopp (Methodische Führung und Moderation)
- Dr. Sandra Dybowski (Organisatorische Unterstützung und Ansprechpartnerin im BMG)
- Dr. Tilmann Holzer (Ansprechpartner in der Geschäftsstelle der Drogenbeauftragten)

Tabelle 18 Organisation der Leitlinienentwicklung [93]

Im Leitlinienbericht finden sich auch Angaben bezüglich der Finanzierung des Leitlinienprojekts [93]. Im Wesentlichen wurde die Leitlinie durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) finanziert [93]. Es wird darauf hingewiesen, dass diese Finanzierung unabhängig von den Inhalten geschah [93]. Zusätzlich beteiligten sich auch die Gesellschaft für Neuropädiatrie und der Landesverband Bayern für körper- und mehrfachbehinderte Menschen e. V. sowie das Kinderspital des Universitätsklinikums München an der finanziellen Unterstützung [93].

In diese Phase der Leitlinienentwicklung zählt auch die Feststellung möglicher Interessenkonflikte innerhalb der Leitliniengruppe [93]. Deshalb waren, wie aus dem E-Mail-Schriftverkehr zwischen Landgraf und der Konsensusgruppe hervorgeht, alle Konsensusmitglieder dazu angehalten bis zur dritten Konsensus-Konferenz am 25.05.2012 ihre möglichen Interessenkonflikte schriftlich darzulegen [93]. Alle Mitglieder erklärten, dass sie sich weder finanzielle, noch berufliche oder persönliche Vorteile durch die Leitlinie erwarten würden [93]. Diese Erklärungen finden sich im Anhang des Leitlinienreports [93].

Die Anmeldung des Projektes bei der AWMF erfolgte nach dem ersten Fachgespräch [61, 93].

10.4 Zweite Entwicklungsphase

Es folgt die Erläuterung der zweiten Entwicklungsphase der Leitlinienerstellung.

10.4.1 Allgemeiner Ablauf der zweiten Entwicklungsphase

In der zweiten Phase findet die Leitlinienentwicklung statt [9]. Bevor diese beginnen kann, wird die angestrebte Stufe der Leitlinienklassifikation („S-Klasse“) festgelegt [120]. Diese vierstufige Klassifikation trifft eine Aussage über den Grad der Konsens- und Evidenzbasierung und somit über die Wissenschaftlichkeit und den Empfehlungsgrad der Leitlinie [9].

Konsensbasierung meint in diesem Zusammenhang das Finden von Antworten auf klinische Fragestellungen anhand von Expertenwissen, die dann in Form von Empfehlungen festgehalten werden [120]. Um einen Konsens zu erreichen, sollte, wie zuvor erwähnt, die Leitliniengruppe repräsentativ zusammengesetzt sein (DELBI Domäne 2, Kriterium 4, 5) [9, 10]. Empfehlungen sind in Diskussionen und Abstimmungen unter Anwendung formaler und strukturierter Konsensstechniken zu erarbeiten (Konsensuskonferenz, nominaler Gruppenprozess, Delphi-Verfahren, siehe Anhang 22.6, S. XII) (DELBI Domäne 3, Kriterium 8) [9, 10, 120]. Der Prozess der Konsensfindung hat unter neutraler Moderation zu geschehen [10, 120]. Außerdem ist das Vorgehen im Leitlinien-Report festzuhalten (DELBI Domäne 7, Kriterium 29) [10, 120].

Im Gegensatz dazu geht es bei der Evidenzbasierung um die Bewertung und Aufarbeitung von Empfehlungen, für die eine vorhergehende systematische und themenbezogene Recherche notwendig ist [120]. Für eine Leitlinie mit höherem Evidenzgrad ist es deshalb relevant, dass die Bewertung nach festgelegten Kriterien (siehe Abbildung 17, S. 108 und „Evidenzklassifikationssystem nach Oxford“, siehe Anhang 22.7, S. XIII) erfolgt und diese in Evidenztabellen zusammengefasst werden, um somit abschließend die Stärke der Evidenz festzulegen („Level of Evidence“ = LoE) [10, 120]. Auch diese Abläufe sollten im Leitlinien-Report dokumentiert werden (DELBI Domäne 7, Kriterium 29)[10, 120].

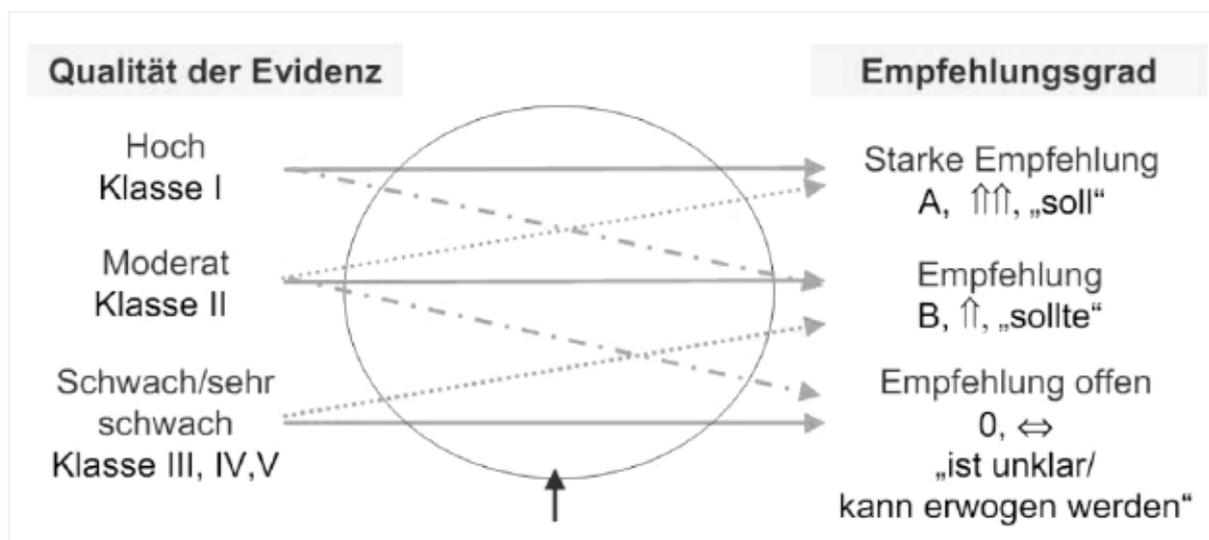


Abbildung 17 Bestimmung von Empfehlungsgraden durch Evidenzbewertung [9]

In der Stufenklassifikation der Leitlinienentwicklung lassen sich die Konsens- und Evidenzbasierungen in unterschiedlichen Ausmaßen wiederfinden (siehe Tabelle 19, S. 108) [120].

Bei S1-klassifizierten Leitlinien handelt es sich um Handlungsempfehlungen von Experten, die in einem informellen Verfahren zu einem Konsens gekommen sind [9]. Als eigentliche Leitlinien sind sie nicht anzusehen, da der Entwicklungsprozess nicht ausreichend systematisch ist [120].

Innerhalb der Stufe 2 kann zwischen den evidenzbasierten Leitlinien (S2e), zu denen eine systematische Recherche und genaue Auswahl und Bewertung der Literatur gehören, und den konsensbasierten Leitlinien (S2k) mit einem repräsentativen Gremium und einer strukturierten Konsensfindung unterschieden werden (DELBI Domäne 3 und 8) [9, 10, 120].

S-Klassifikation		
S3	Evidenz- und Konsensbasierte Leitlinie	Repräsentatives Gremium, systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur, strukturierte Konsensfindung
S2k	Evidenzbasierte Leitlinie	Systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur
S2e	Konsensbasierte Leitlinie	Repräsentatives Gremium, strukturierte Konsensfindung
S1	Handlungsempfehlungen von Expertengruppen	Konsensfindung in einem informellen Verfahren

Tabelle 19 S-Klassifikation [9, 120]

Die Klasse S3 weist den höchsten Grad an Systematik auf und beinhaltet sowohl eine evidenz- als auch konsensbasierte Leitlinie, also eine Kombination aus den Klassen S2e und S2k [9, 120].

Nach Festlegung der „S-Klasse“ für das anstehende Leitlinienprojekt sollte ein Projektablaufplan erstellt werden, der die Übersichtlichkeit und Einhaltung aller Ziele vereinfachen soll [9].

In dieser Phase, zumeist jedenfalls nach der Anmeldung des Leitlinienvorhabens, findet das erste Treffen aller an der Leitlinie Beteiligten statt [9]. Es soll vor allem um ein Kennenlernen der Leitliniengruppenmitglieder gehen und dazu beitragen, ein Grundkonzept, ein zeitliches Grundgerüst sowie einen Aufgabenverteilungsplan zu erarbeiten [9]. Bereits bestehende thematische Fragestellungen werden diskutiert und die Interessenkonflikte anhand des AWMF-Regelwerks besprochen [9].

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Phase ist die Literaturrecherche [9]. Hierbei ist es besonders relevant nach thematisch ähnlichen, bereits bestehenden Leitlinien zu suchen, um dann eine systematische Recherche anzuschließen, die konkret der Beantwortung einzelner Fragen dient [9, 120]. Auch dieser Vorgang sollte im Leitlinien-Report dokumentiert werden [9].

10.4.2 Zweite Phase der FAS-Leitlinienentwicklung

Die Festlegung der Leitlinienstufe erfolgte bereits zu Beginn des Projektes auf ein S3-Niveau. Nach der Formulierung des Ziels und der Zusammenstellung der Konsensusgruppe fand am 14.09.2011 die erste Konsensus-Konferenz in Bonn statt [89].

In dieser Sitzung wurde die Schlüsselfrage für das Projekt festgelegt [89]. Sie lautete: *„Welche Kriterien ermöglichen entwicklungsbezogen die Diagnose eines fetalen Alkoholsyndroms (FAS) im Kindes- und Jugendalter (0 - 18 Jahre)?“* [89]. Zusätzlich wurde über die diagnostischen Kategorien abgestimmt, die dann in einem weiteren Schritt mit Details versehen werden sollten: 1. Prä- und / oder postnatale Wachstumsstörung, 2. Faziale Auffälligkeiten, 3. Anomalien des ZNS und 4. Intrauterine Alkohol-Exposition [89].

Ebenso wurden die folgenden Outcome-Kriterien konsentiert, die die Ziele der Leitlinie beschreiben (siehe Tabelle 20, S. 110) [89].

Outcome-Kriterien	
1.	Konzeptualisierung der Betreuungsaufgabe durch die richtige Diagnose zum frühestmöglichen Zeitpunkt
2.	Vermeidung von Fehlverhalten
3.	Verbesserung des Funktionsniveaus / der Teilhabe (eventuell nach ICF-Kriterien [Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit])
4.	Reduktion von: <ul style="list-style-type: none"> - psychiatrischen Erkrankungen - Schulversagen und -abbruch (bzw. höhere Rate an Schulabschlüssen und Berufsausbildungen) - Delinquenz - Misshandlung - Krankenhaus- oder sonstigen stationären Aufenthalten
5.	Entlastung der Eltern (biologische, Pflege- und Adoptiveltern) und Verbesserung der Lebensqualität der gesamten betroffenen Familie
6.	Verbesserung der sozialen Kompetenz des Betroffenen, Ausbau des Freundeskreises, Stabilisierung des Umfelds
6.	Stärkung der Rolle der Väter als hilfreiche Unterstützer einer alkoholfreien Schwangerschaft
7.	Reduktion von mütterlichem Alkoholkonsum in den Folge-Schwangerschaften
8.	Aufklärung der Gesellschaft über die lebenslangen negativen Folgen von intrauteriner Alkoholexposition
9.	Langfristige Reduktion der Inzidenz von FAS durch Aufklärung

Tabelle 20 Outcome-Kriterien der FAS-Leitlinie [93]

In der Konferenz wurde auch ein weiterer Plan für die Leitlinienerstellung festgelegt und z. B. der Zeitrahmen und die Aufgabenverteilung für die Literaturrecherche erarbeitet [89]. Dabei wurden für die Literaturbewertung noch die folgenden Confounder konsentiert: 1. Normwerte der fazialen Auffälligkeiten in den verschiedenen Altersgruppen, 2. Intelligenz [89].

Die Literaturrecherche umfasste Publikationen im Zeitraum vom 01. Januar 2001 bis zum 12. Oktober 2011 und schloss Berichte in deutscher und englischer Sprache aus Europa, USA und Kanada ein [92]. Die fokussierte Literaturrecherche umfasste die folgenden Teilbereiche: „Epidemiologie“, „Risikofaktoren für Alkoholkonsum in der Schwangerschaft“ und „Risikofaktoren für die Entwicklung eines FAS“ [92]. Außerdem erfolgte eine systematische Literaturrecherche für die einzelnen diagnostischen Kriterien des FAS [92]. Die Einzelheiten der Recherche sind im Leitlinienbericht dokumentiert [92].

Zur Bewertung der Evidenz der in der Recherche als relevant ermittelten Studien wurde das Evidenzgraduierungs-System nach Oxford (2009) verwendet (siehe Kap. 10.4.1)

Zudem wurden die folgenden Leitlinien aus anderen Ländern identifiziert: der *4DDC*, die ersten *kanadischen Leitlinien*, die *CDC-Kriterien*, die *IOM-Kriterien* und die ersten *Hoyme-Kriterien* [92]. Allerdings entstand die deutsche Leitlinie vor allem anhand von Primärevidenzen, die aus Forschungsergebnissen ermittelt wurden [92].

10.5 Dritte Entwicklungsphase

Die dritte Phase der Leitlinienentwicklung wird in den folgenden Abschnitten beschrieben.

10.5.1 Allgemeiner Ablauf der dritten Entwicklungsphase

In der dritten Phase geht es um die Redaktion und Verarbeitung der ermittelten Ergebnisse (DELBI Domäne 4) [10, 120]. Eindeutige Empfehlungen, die durch nachvollziehbare Quellen gestützt werden, sollten angegeben werden, sowie die Evidenzgrade und die Konsensstärke innerhalb der Leitliniengruppe, soweit die Form der Leitlinie dies erfordert [120]. Dies ist notwendig, um durch eine gute Anwendbarkeit eine möglichst hohe Akzeptanz bei den Nutzern der Leitlinie zu erreichen [9]. Durch konkrete Handlungsempfehlungen manifestiert sich hier der Unterschied zu anderen Quellen [9].

Bevor die Leitlinie veröffentlicht wird, ist es sinnvoll, sie einer externen Begutachtung zu unterziehen (DELBI Domäne 3, Kriterium 13) [9, 10]. Eine Gruppe, bestehend aus medizinischen Experten, wird damit beauftragt, mögliche noch bestehende Unklarheiten zu finden und zu dokumentieren [9].

Im Anschluss wird die Leitlinie abschließend überarbeitet und zunächst von allen Leitliniengruppenmitgliedern verabschiedet, bevor sich eine formale Verabschiedung aller beteiligten Fachgesellschaften anschließt [9]. Falls noch Änderungswünsche bestehen, müssen diese erneut einer Konsensfindung unterzogen werden [9].

In diesem Entstehungsabschnitt befasst sich die Leitliniengruppe auch bereits mit verschiedenen Versionen, die sich an unterschiedliche Anwender richten [9, 120].

Dazu gehören eine Langversion mit ausführlichen Erklärungen und Tabellen, eine Kurzfassung mit übersichtlicher Gestaltung zur Erleichterung der Anwendbarkeit und für die Stufen zwei und drei der „S-Klasse“ ein Leitlinienreport, der die Dokumentation des Erstellungsprozesses beinhaltet (DELBI Domäne 7, Kriterium 29), [9, 10]. Aber auch Artikel für Fachzeitschriften, Websiteauftritte und eine Patientenversion tragen stark zur erleichterten Nutzung der Leitlinie bei [9, 120].

10.5.2 Dritte Phase der FAS-Leitlinienentwicklung

Am 17.02.2012 fand die zweite Konsensus-Konferenz in Berlin statt [90]. In dieser wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche präsentiert [90]. Gleichzeitig sollte die Recherche noch fortgesetzt werden, um einige Themen weiter zu vertiefen [90].

In dieser und der folgenden Sitzung wurden die Empfehlungen zur FAS-Diagnostik, die von den Leitlinienkoordinatoren erarbeitet worden waren, präsentiert und diskutiert [93]. Die Konsensfindung wurde anhand eines nominalen Gruppenprozesses unter unabhängiger Moderation durchgeführt [93].

Für die Kriterien der Wachstumsauffälligkeiten konnte bereits in der zweiten Konsensus-Konferenz ein Konsens erreicht werden [90]. Anhand der folgenden Tabelle 21 wird die Konsensfindung beispielhaft dargestellt [94].

Wachstumsverzögerung		
Zur Erfüllung des Kriteriums „Wachstumsverzögerung“ SOLL mind. 1 der folgenden Auffälligkeiten, adaptiert an Gestationsalter, Alter, Geschlecht, dokumentiert zu einem beliebigen Zeitpunkt, zutreffen:		
a.	Prä- oder postnatales Körpergewicht \leq 10. P.	LoE 2c, Empfehlungsgrad A, starker Konsens (21/21)
b.	Prä- oder postnatale Körperlänge \leq 10. P.	LoE 2c, Empfehlungsgrad A, starker Konsens (21/21)
c.	Body Mass Index \leq 10. P.	LoE 2c, Empfehlungsgrad A, starker Konsens (18/21)
		Endabstimmung: 21/21 Zustimmungen

Tabelle 21 Bestimmung des LoE für das Kriterium Wachstumsverzögerung anhand der Oxford-Klassifikation [93]

Außerdem wurden weitere, die Diagnostik betreffende Themen diskutiert (Primärprävention, verschiedene diagnostische Ebenen und Screeningtools für die Praxis) [90].

Die dritte und für die FAS-Leitlinie letzte Konsensus-Konferenz fand am 25.05.2012 in Berlin statt [91]. Laut Ergebnisprotokoll dieser Konferenz wurden die diagnostischen Kriterien und ausformulierten Empfehlungen sowie der Algorithmus zur Spezialdiagnostik diskutiert und schließlich konsentiert [91].

Die verschiedenen Versionen der Leitlinie (Kurzversion, Langversion) und der Leitlinienbericht sind auf der Seite der AWMF zugänglich [93]. Der Pocket-Guide *STOP-FAS* wurde als Broschüre veröffentlicht [93]. Er enthält, wie auch die Leitlinie selbst, den verabschiedeten Algorithmus für Spezialisten zur FAS-Diagnostik [93].

10.6 Vierte Entwicklungsphase

Im Folgenden wird die vierte Phase der Entwicklung erläutert.

10.6.1 Allgemeiner Ablauf der vierten Entwicklungsphase

Phase vier befasst sich mit der Implementierung der entwickelten Leitlinie [9, 120]. Dies bedeutet, die verfassten Empfehlungen in individuelles Handeln zu übertragen und somit eventuell eine Verhaltensänderung bei den Anwendern hervorzurufen [9, 120]. Mögliche Probleme organisatorischer, personeller oder auch finanzieller Art, die auch Auswirkungen auf die Akzeptanz der Leitlinie haben, sollten im Voraus identifiziert und bedacht werden [9, 120]. Diese Probleme sowie deren Lösungsansätze werden in der Leitlinie selbst oder im Leitlinienreport festgehalten [9].

Außerdem muss sich die Leitliniengruppe mit der Frage nach dem Urheberrecht beschäftigen, die besonders bedeutsam wird, wenn es um die Verbreitung und Nutzung der Leitlinie geht und Dritte daran beteiligt werden [9].

Gleichzeitig mit der Implementierung beginnt die Evaluation der Leitlinie, ihrer Anwendbarkeit und Erfüllung ihres Ziels (DELBI Domäne 5 und 7) [9, 10].

10.6.2 Vierte Phase der FAS-Leitlinienentwicklung

Um die Implementierung voranzutreiben, wurde der Pocket-Guide (*STOP-FAS*) entwickelt [93]. In diesem ist ein Algorithmus enthalten, der die Diagnosestellung erleichtern soll [93]. Auch werden Web-Adressen und Ansprechpartner für weitere Informationen aufgeführt [93]. Ebenfalls überlegt wurde, die Entwicklung einer Applikation voranzutreiben, die die Diagnostik unterstützen sollte [93].

Die Leitlinie ist durch ihre Veröffentlichung auf der Homepage der AWMF für jeden Interessierten zugänglich [93].

Eine 2018 veröffentlichte Studie überprüfte den Grad der Implementierung anhand einer Umfrage, und kam zu dem Schluss, dass die Bekanntheit und Aufmerksamkeit auf FASD weiterhin gesteigert werden sollten (siehe Kap. 12.1.1) [88].

10.7 Fünfte Entwicklungsphase

Zuletzt wird die fünfte Phase der Leitlinienentwicklung beschrieben.

10.7.1 Allgemeiner Ablauf der fünften Entwicklungsphase

In der letzten Phase geht es um den zukünftigen Umgang mit der Leitlinie [9]. Damit die Qualität der Leitlinie dauerhaft gesichert ist, müssen diese und die in ihr enthaltenen Empfehlungen in regelmäßigen Zeitabständen überarbeitet und aktualisiert werden [9]. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass auch neue wissenschaftliche Ergebnisse und Vorschläge zur verbesserten Anwendung der Leitlinie aufgenommen werden [9].

Bereits im Leitlinienreport sollten Aussagen über die Zeitintervalle und Aufgabenverteilungen zur Aktualisierung festgehalten werden (DELBI Domäne 3, Kriterium 14) [9, 10]. Von der AWMF werden Leitlinien, die seit mehr als 5 Jahren nicht aktualisiert wurden, als nicht mehr aktuell eingestuft und aus dem Register entfernt [9].

10.7.2 Fünfte Phase der FAS-Leitlinienentwicklung

Im Leitlinienreport zur FASD-Leitlinie wurde die Gültigkeitsdauer auf 5 Jahre festgelegt [93]. Zunächst war also eine Gültigkeit bis 2017 vorgesehen [93]. Nach der Ergänzung um weitere FASD-Untergruppen (siehe Kap. 10.8 und 10.9) ist die Leitlinie bis 2021 gültig [96]. Um auch in der Zeit bis dahin die Aktualität zu gewährleisten, soll in einer jährlichen Umfrage durch die Leitlinienkoordinatoren überprüft werden, ob ein dringender Bedarf einer vorzeitigen Überarbeitung der Leitlinie besteht [93, 96]. In diesem Falle sollte die Überarbeitung auf der AWMF-Website und auf der FASD-Homepage des *iSPZ Hauner* (integriertes sozialpädiatrisches Zentrum im Dr. von Haunerschen Kinderspital, München) veröffentlicht werden [93, 96].

10.8 Erstellung der FASD-Leitlinie

Die aktuelle FASD-Leitlinie setzt sich zusammen aus der FAS-Leitlinie sowie aus Ergänzungen und der Erweiterung um die Untergruppen pFAS und ARND. Hierfür traf sich das Komitee sowohl am 07.09.2015 als auch am 25.01.2016, um über die möglichen Inhalte zu diskutieren. Auch dieser Erstellungsprozess wurde anhand des AWMF-Regelwerks vollzogen und in einem Leitlinien-Bericht dokumentiert [96].

10.9 Ergebnis der FASD-Leitlinienerstellung

Im Februar 2016 wurde die aktuelle FASD-S3-Leitlinie veröffentlicht. Um den Vergleich der einzelnen Kriterien mit den zuvor beschriebenen Diagnosesystemen (siehe Kap. 9) aus Nordamerika und Australien zu erleichtern, ist in der folgenden Tabelle die deutsche Leitlinie zusammengefasst dargestellt (siehe Tabelle 22, S. 116).

Deutsche S3-FASD-Leitlinie

FAS (Kriterien a – d)

a **Mind. 1 Wachstumsauffälligkeit:**

1. Geburts- oder Körpergewicht ≤ 10 . Perzentile oder
2. Geburts- oder Körperlänge ≤ 10 . Perzentile oder
3. BMI ≤ 10 . Perzentile

(jeweils adaptiert an Gestationsalter, Alter, Geschlecht, dokumentiert zu einem beliebigen Zeitpunkt, nach Ausschluss anderer Ursachen)

b **Alle 3 der fazialen Auffälligkeiten:**

1. kurze Lidspalte (≤ 3 . Perzentile) und
2. verstrichenes Philtrum (Rang 4 / 5, Lip-Philtrum-Guide) und
3. schmale Oberlippe (Rang 4 / 5, Lip-Philtrum-Guide)

c **Mind. 1 ZNS-Auffälligkeit:**

1. Mikrozephalie ≤ 10 . oder ≤ 3 . Perzentile (adaptiert an Gestationsalter, Alter, Geschlecht, dokumentiert zu einem beliebigen Zeitpunkt) oder
2. Globale Intelligenzminderung ≥ 2 Standardabweichungen bzw. globale Entwicklungsverzögerung bei Kindern ≤ 2 Jahre oder
3. Leistung ≥ 2 Standardabweichungen entweder in mindestens 3 Bereichen oder in mindestens 2 Bereichen + Epilepsie:
Sprache, Feinmotorik, räumlich-visuelle Wahrnehmung oder räumlich konstruktive Fähigkeiten, exekutive Funktionen, Rechenfertigkeiten, Lern- oder Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, soziale Fertigkeiten oder Verhalten

d **Alkoholkonsum: unbestätigt / bestätigt**

pFAS (Kriterien a – c)

a **Mind. 2 der 3 der fazialen Auffälligkeiten:**

1. kurze Lidspalte (≤ 3 . Perzentile) und
2. verstrichenes Philtrum (Rang 4 / 5, Lip-Philtrum-Guide) und

3. schmale Oberlippe (Rang 4 / 5, Lip-Philtrum-Guide)
- b Mind. 3 ZNS-Auffälligkeiten:**
 1. Globale Intelligenzminderung ≥ 2 Standardabweichungen bzw. globale Entwicklungsverzögerung bei Kindern ≤ 2 Jahre
 2. Epilepsie
 3. Mikrozephalie ≤ 10 . Perzentile
 4. Leistung ≥ 2 Standardabweichungen unter der Norm in den Bereichen: Sprache, Fein-/ Graphomotorik oder grobmotorische Koordination, räumlich-visuelle Wahrnehmung oder räumlich konstruktive Fähigkeiten, Lern- oder Merkfähigkeit, exekutive Funktionen, Rechenfertigkeiten, Aufmerksamkeit, soziale Fertigkeiten oder Verhalten
- c Alkoholkonsum: wahrscheinlich / bestätigt**

ARND (Kriterien a und b)

- a Mind. 3 ZNS-Auffälligkeiten:**
 1. Globale Intelligenzminderung ≥ 2 Standardabweichungen bzw. globale Entwicklungsverzögerung bei Kindern ≤ 2 Jahre
 2. Epilepsie
 3. Mikrozephalie ≤ 10 . Perzentile
 4. Leistung ≥ 2 Standardabweichungen unter der Norm in den Bereichen: Sprache, Fein-/ Graphomotorik oder grobmotorische Koordination, räumlich-visuelle Wahrnehmung oder räumlich konstruktive Fähigkeiten, Lern- oder Merkfähigkeit, exekutive Funktionen, Rechenfertigkeiten, Aufmerksamkeit, soziale Fertigkeiten oder Verhalten
- b Alkoholkonsum: bestätigt**

Tabelle 22 Deutsche S3-Leitlinie, 2016 [95]

Anzumerken ist, dass in der Langfassung der FASD-Leitlinie für die Definition des FAS in dem dort aufgezeigten Algorithmus auf S. 43 eine missverständliche Wahl der Formulierung getroffen wurde. Während in der detaillierten Erklärung auf S. 55 folgendes steht: *„Globale Intelligenzminderung mindestens 2 Standardabweichungen unterhalb der Norm oder signifikante kombinierte Entwicklungsverzögerung bei Kindern unter 2 Jahren. / Leistung mindestens 2 Standardabweichungen unterhalb der Norm entweder in mindestens 3 der folgenden Bereiche oder in mindestens 2 der folgenden Bereiche in Kombination mit Epilepsie.“*, steht in der Kurzform *„Globale Intelligenzminderung \leq Standardabweichungen bzw. globale Entwicklungsverzögerung bei Kindern ≤ 2 Jahre / Leistung ≤ 2 Standardabweichungen entweder in mindestens 3 Bereichen oder in mindestens 2 Bereichen und Epilepsie“* [95].

Die Wahl der Formulierung auf S. 43 allerdings würde bedeuten, dass die zur Erfüllung der Diagnosekriterien nötigen Standardabweichungen im Bereich bis 2 Standardabweichungen liegen müssten und nicht größer / gleich (\geq) 2. Treffender wäre

sonst die Kombination aus kleiner / gleich (\leq) und minus 2. Diese ungünstige Verkürzung des Kriteriums sollte im nächsten Leitlinien-Update beachtet werden.

Diese beschriebene Beobachtung gilt ebenfalls für den Kurz-Algorithmus auf der Rückseite des deutsch- und englischsprachigen FAS-Pocket-Guides (*STOP-FAS*).

11 Vergleich der Diagnosesysteme

In diesem Kapitel wird zunächst auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede der zuvor erläuterten Leitlinien eingegangen. Anschließend erfolgt in einem weiteren Zwischenergebnis eine Zusammenfassung der wesentlichen Schlüsse aus diesem Vergleich.

11.1 Vergleichende Darstellung der Diagnosesysteme

Wesentlich zu beachten ist, dass die Systeme über einen Zeitraum von ca. 20 Jahren veröffentlicht wurden und somit das zugrundeliegende Wissen nicht vergleichbar ist. Außerdem weist Astley darauf hin, dass die Leitlinien alle unter verschiedenen Bedingungen konzipiert wurden [16]. Beispielsweise würden sich die *CDC-Kriterien* sowie das erste *kanadische System* eher auf Expertenempfehlungen stützen, während der *4DDC* und die *Hoyme-Kriterien* anhand von empirischen Untersuchungen entstanden seien [16].

Anhand der folgenden Tabelle wird beispielhaft dargestellt, in welchen Aspekten Einigkeit herrscht, aber auch, wie uneinig sich die verschiedenen zuvor beschriebenen Diagnosesysteme in Bezug auf viele Aspekte sind (siehe Tabelle 23, S. 119). Die Beobachtungen beziehen sich auf die *IOM-Kriterien*, den *4DDC*, die *CDC-Kriterien*, die *Hoyme-Kriterien* (1 und 2), die kanadischen *Leitlinien* (1 und 2), auf das *australische System* und auf die deutsche *FASD-S3-Leitlinie*.

Aussage:	Ja (= Übereinstimmung)	Nein (= keine Übereinstimmung)	Keine Aussage
Alkohol hat einen teratogenen Effekt.	Alle Diagnosesysteme	/	/
PAE verlässlich zu beschreiben, gestaltet sich oft schwierig.	Alle Diagnosesysteme	/	/
PAE kann Veränderungen in verschiedenen Bereichen hervorrufen, die sich variabel zeigen können.	Alle Diagnosesysteme	/	/

	Ja (= Übereinstimmung)	Nein (= keine Übereinstimmung)	Keine Aussage
Die Diagnose sollte so früh wie möglich erfolgen.	Alle Diagnosesysteme	/	/
10. Perzentile als Cut-off für Mikrozephalie und Lidspalte.	CDC, Hoyme (1, 2), Australien, Deutschland	4DDC, Kanada (1)	IOM Deutschland (Mikrozephalie)
Für die Erfüllung der kraniofazialen Merkmale für FAS sind mind. 3 erforderlich.	4DDC, CDC, Kanada (1), Deutschland	Hoyme (1, 2)	IOM, Kanada (2), Australien
ARBD als diagnostischer Begriff.	IOM, Hoyme (1, 2)	4DDC, Kanada (1), Deutschland	CDC, Kanada (2), Australien
ARND als diagnostischer Begriff.	IOM, Hoyme (1, 2), Kanada (1), Deutschland,	4DDC	CDC, Kanada (2), Australien
Für die Diagnose pFAS ist der bestätigte Alkoholkonsum notwendig.	IOM, 4DDC, Kanada (1)	Hoyme (1, 2), Deutschland	CDC, Kanada (2), Australien
Der Nachweis von ZNS-Veränderungen ist für die Diagnose pFAS essentiell.	4DDC, Hoyme (1, 2), Kanada (1), Deutschland	IOM	CDC, Kanada (2), Australien
FASD ist kein diagnostischer Begriff, sondern ein Sammelbegriff.	4DDC, CDC, Hoyme (1, 2), Kanada (1), Deutschland	Kanada (2), Australien	IOM
Wachstumskriterien sind wichtig für eine Diagnosestellung.	IOM, 4DDC, Hoyme (1, 2), CDC, Kanada (1)	Kanada (2), Australien	

Tabelle 23 Vergleich der Diagnosesysteme, Beispiele

Es wird darauf hingewiesen, dass nicht alle Unterschiede zwischen den Diagnosesystemen in dieser Tabelle aufgeführt wurden. Dennoch machen die Darstellung der unterschiedlichen Beurteilungen einzelner diagnostischer Fragestellungen in der Tabelle sowie der einzelnen Systeme in den vorherigen Kapiteln deutlich, welche Bandbreite an potentiellen Lösungsmöglichkeiten existiert.

Durchgehende Einigkeit herrscht nur in wenigen Bereichen. Einig sind sich die Systeme vor allem darin, dass Alkohol in der Schwangerschaft einen negativen Effekt auf das Kind haben kann, dass es allerdings schwierig sein kann, diesen Konsum

verlässlich zu beschreiben. Nicht alle Systeme geben konkrete Hinweise zur Erfassung oder zur Menge des in der Schwangerschaft konsumierten Alkohols. Ebenso stimmen alle Systeme darin überein, dass entstandene Schäden verschiedene Bereiche betreffen können und dass eine Diagnose so früh wie möglich erfolgen sollte.

Andererseits gibt es verschiedene Aspekte, in denen besondere Uneinigkeit herrscht. Diese betreffen besonders die folgenden Punkte:

- Definition der Merkmale (Cut-off-Werte)
- Einteilung und Benennung der Untergruppen

Diese Aspekte werden in Kapitel 15 genauer erläutert.

Als besonders abweichend stechen drei Systeme heraus. Der *4DDC* fällt besonders durch seine Komplexität auf und durch den aufwendigen Vorgang der zu einer Diagnosestellung führt. Ebenso ist der *4DDC* das einzige System, das einen hohen Wert auf die Frage nach dem Kausalzusammenhang einer Alkoholexposition und nachgewiesenen Auffälligkeiten legt. Aus dieser Betrachtungsweise resultiert auch die von den anderen Systemen abweichende Benennung ND/AE und SE/AE der ZNS-Veränderungen ohne charakteristische faziale Auffälligkeiten.

Des Weiteren weichen die Systeme aus Kanada (2) und Australien stark von den übrigen Diagnosesystemen ab, weil sie einerseits FASD als diagnostischen Begriff verwenden und andererseits die Wachstumsauffälligkeiten aus den Kriterien entfernt haben. In diesen beiden Systemen können außerdem jeweils nur zwei verschiedene Untergruppen diagnostiziert werden.

Die deutsche *S3-Leitlinie* zeigt vor allem Ähnlichkeiten zum *4DDC*, zur ersten kanadischen Leitlinie und zu den *Hoyme-Kriterien*, wenn auch im Erstellungsprozess betont wurde, dass sie unabhängig von diesen Leitlinien entstanden sei [96]. In der folgenden Abbildung sind die Ähnlichkeiten der verschiedenen Leitlinien anhand eines Diagramms dargestellt (siehe Abbildung 18, S. 121).

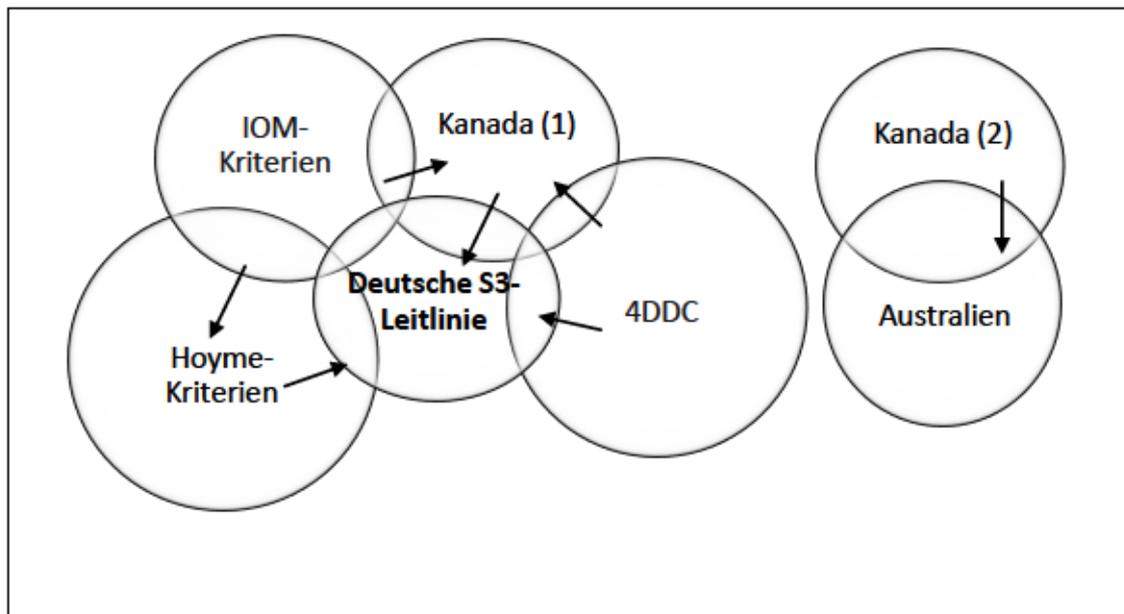


Abbildung 18 Ähnlichkeiten verschiedener Diagnosesysteme (ohne CDC-Kriterien)

Eine 2016 veröffentlichte Studie von Coles et al. ergab, dass die untersuchten Systeme (*4DDC*, *Kanada (1)*, *Hoyme (1)*, *CDC* und „*emory FAS*“ (nicht in dieser Arbeit enthalten)) sich weitestgehend darin einig waren, ob überhaupt eine FASD-Diagnose gestellt werden sollte oder nicht [48]. Bei der Betrachtung der einzelnen zugeordneten Untergruppen stellte sich jedoch heraus, dass diese eine hohe Variabilität aufwiesen [48]. Als problematisch wurde bewertet, dass es keinen externen Goldstandard gäbe, anhand dessen die Systeme bewertet werden könnten, sowie dass keine in allen Situationen verlässlichen Biomarker zur Testung zur Verfügung stehen [48]. Ebenfalls als nachteilig für die Diagnostik wurde beschrieben, dass es weiterhin keine Dosis-Wirkungs-Beziehung des Alkohols gäbe [48].

Zusätzlich wurde die Frage gestellt, ob es überhaupt möglich sei, verschiedene Subgruppen der FASD verlässlich voneinander zu unterscheiden [48]. Als Ziel wurde formuliert, dass unter Berücksichtigung des Alters der Betroffenen eine Einigung auf allgemeingültige Kriterien in der Zukunft anzustreben sei [48]. Diese könnte durch Studien erreicht werden, die die umstrittenen Themen weiter untersuchen könnten [48]. Zudem wiesen Coles et al. darauf hin, dass die entwicklungsneurologischen Beeinträchtigungen mehr in den Fokus gerückt werden sollten [48].

Astley reagierte mit einem Brief auf die von Coles et al. durchgeführte Studie [17]. Sie kritisierte darin, dass die diagnostischen Kriterien des *4DDC*, die zum Vergleich

der diagnostizierten Untergruppen verwendet wurden, nicht korrekt eingesetzt worden seien [17]. Dieser Umstand hätte zu einer Verzerrung der Darstellung geführt [17]. Zusätzlich kritisierte sie, dass nicht auf die korrekte Verwendung des jeweils passenden Lip-Philtrum-Guides geachtet worden wäre [17].

Im Jahr 2017 veröffentlichten Astley et al. einen Vergleich des *4DDC* mit dem Update der *Hoyme-Kriterien* und gelangten dabei zu dem Schluss, dass sich die Diagnosen lediglich in 38 % der untersuchten Fälle entsprachen [20]. Außerdem hätte die Verwendung der *Hoyme-Kriterien* nur halb so häufig eine FASD-Diagnose ergeben, wie die Verwendung des *4DDC*, wobei trotzdem in der Hoyme-Gruppe mehr FAS- und pFAS-Diagnosen vergeben worden seien [20]. Astley et al. führten dies auf verschiedene Faktoren zurück [20]. Zum einen bemängelten sie die Wahl des Alkoholkonsumnachweises in den *Hoyme-Kriterien* [20]. Ein Konsum, der geringer als *exzessiv* sei, wäre für eine FAS Diagnose, abgesehen von überhaupt keinem Nachweis, nicht möglich [20, 76]. Zusätzlich sei die Wahl der Kriterien für ARND abhängig vom Alter einschränkend [20]. Außerdem fehle die Korrelation zwischen den fazialen Ausprägungen und der erfolgten Alkoholexposition [20]. Diese sei durch die weniger strengen fazialen Merkmale nicht gewährleistet [20].

11.2 Zwischenergebnis – Vergleich der Diagnosesysteme

Insgesamt ergibt der Vergleich der verschiedenen Systeme ein vielfältiges Bild aus diagnostischen Möglichkeiten. Bisher ist es jedoch keinem System gelungen, sich gegenüber den anderen durchzusetzen, obwohl eine Einigung von vielen Wissenschaftlern empfohlen wird [38, 48, 135]. Um mögliche Vor- und Nachteile der verschiedenen Systeme aufzudecken, sollten diese einer genauen Validierung unterzogen werden, weil laut Astley et al. bisher zu wenig Informationen über die Sensitivität und Spezifität der einzelnen Kriterien bekannt sei [16, 20].

Insbesondere fallen durch den Vergleich der untersuchten Diagnosesysteme zwei wesentliche variable Parameter auf. Einerseits handelt es sich hierbei um die konkrete Definition der einzelnen Merkmale im Hinblick auf den Alkoholkonsum, die fazialen Auffälligkeiten, Wachstumsveränderungen und ZNS-Veränderungen sowie jeweils die Gewichtung bzw. die Benennung einzelner Cut-off-Werte. Auf der anderen Seite

unterscheidet sich die Einteilung und Benennung der einzelnen FASD-Untergruppen in den untersuchten Diagnosesystemen zum Teil sehr deutlich.

Da auch heute noch viele Kinder, die nicht das Vollbild der Kriterien erfüllen, spät oder überhaupt keine Diagnose und somit möglicherweise nicht die notwendige Unterstützung erhalten, scheinen die aktuellen Diagnosesysteme noch verbesserungswürdig. Problematisch in diesem Zusammenhang ist auch der von Coles et al. erwähnte fehlende Goldstandard, um die Qualität der Systeme zu überprüfen [48]. Abschließend machen die beschriebenen Diskussionen bezüglich der einzelnen Kriterien deutlich, wie komplex und vielfältig sich die FASD-Diagnostik gestaltet.

12 Stand der FASD-Diagnostik

In diesem Kapitel werden einige aktuelle Aspekte und Forschungsergebnisse in der Diskussion bezüglich der FASD-Diagnostik in Deutschland und im Ausland beschrieben. Anschließend wird die Aufnahme von alkoholbedingten Veränderungen in das DSM-V-System erläutert sowie auf Methoden zum Nachweis einer intrauterinen Alkoholexposition eingegangen.

12.1 Aktuelle Entwicklung der Diagnostik in Deutschland und im Ausland

Zunächst werden Aspekte der Entwicklung der FASD-Diagnostik in Deutschland und anschließend Ergebnisse und Diskussionen aus dem Ausland präsentiert.

12.1.1 Studie zum Thema FASD-Diagnostik aus Deutschland

Die Studie „*What we know and what we should know*“ von Landgraf et al. aus dem Jahr 2018 befasst sich mit dem Wissen über Alkoholkonsum in der Schwangerschaft, über die FASD auf einer allgemeinen Ebene und über die deutsche FASD-S3-Leitlinie [88]. Als Ausgangspunkt wurde die Frage definiert, ob FASD in Deutschland unterdiagnostiziert sei [88]. Befragt wurde einerseits Fachpersonal, das beruflich mit FASD in Kontakt kommt, und andererseits Eltern und Pflegeeltern betroffener Kinder [88].

Es stellte sich heraus, dass in beiden befragten Gruppen ein allgemeines Wissen über Alkoholkonsum in der Schwangerschaft vorhanden war [88]. Deutlich wurde aber, dass insbesondere Sozialpädagogen häufig die Menge des in der Schwangerschaft getrunkenen Alkohols unterschätzen [88].

Im Bereich der FASD konnten Wissenslücken aufgedeckt werden [88]. So wurde die Prävalenz der FASD unterschätzt [88]. Ebenso war das Wissen über die Zuordnung von Symptomen zu verschiedenen FASD-Untergruppen unzureichend [88]. Beispielsweise konnten nur ca. 11 % der befragten Fachkräfte die richtigen Symptome dem FAS zuordnen [88]. Lediglich 55 % des Fachpersonals wussten über die Existenz der S3-Leitlinie Bescheid [88]. Der Pocket-Guide war im Gegensatz zur Leitlinie noch weniger bekannt (bei ca. 28 %) [88]. Dennoch wurde die Leitlinie als hilfreich und praktisch anwendbar bewertet [88].

Insgesamt stellte sich heraus, dass ein Grundwissen über das Thema Alkoholkonsum in der Schwangerschaft und FASD vorhanden ist, das aber noch weiter ausgebaut werden sollte [88]. Die Umfrage mache laut Landgraf et al. das Fehlen an Detailwissen in verschiedenen Bereichen deutlich, obwohl gerade dieses zu einer frühen Diagnosestellung und damit einem besseren Langzeitoutcome (siehe Kap. 7.2) führen könnte [88].

Die Autoren beschrieben, dass mit der S3-Leitlinie zwar ein Grundstein gelegt sei, aber noch weitere Arbeit nötig wäre, um die Aufmerksamkeit auf und das Wissen über FASD zu vergrößern [88]. Dies könne unter anderem durch die Integration von FASD in fachliche Ausbildungen erreicht werden [88].

12.1.2 Kanadische Einschätzung der Situation der FASD-Diagnostik

In dem 2018 erschienenen Artikel „*The Standardization of Diagnostic Criteria for Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD): Implications for Research, Clinical Practise and Population Health*“ erörterten Brown et al. die Diskrepanzen zwischen den verschiedenen Systemen der Diagnostik [38].

Die Autoren stellten dar, welche Uneinigkeit bezüglich der Kriterien herrscht und welchen Einfluss diese auf diagnostische Prozesse hat [38].

Besonders relevant dabei wäre, dass es zum einen schwierig sei, die intrauterine Alkoholexposition zu beweisen und zum anderen die ungenauen Aussagen und Empfehlungen hinsichtlich des Alkoholkonsums in der Schwangerschaft dazu führen würden, eine ausgeprägte Unklarheit bezüglich des Themas FASD hervorzurufen [38]. Daraus resultierend hätten sich erst die verschiedenen Systeme entwickeln können [38]. Diese wiederum würden zu einer schlechteren Patientenversorgung führen, zu einer falschen oder überhaupt keiner Diagnosestellung, zu einem erhöhten Risiko für Sekundärerkrankungen, zu einer späteren Einleitung therapeutischer Maßnahmen und zu variierenden wissenschaftlichen Forschungsergebnissen [38, 160–163].

Empfohlen wurde deshalb, Wissenslücken besonders im Rahmen des Alkoholnachweises zu schließen, um so einen positiven Einfluss auf die Prävention, die öffentliche Wahrnehmung, zukünftige Diagnosesysteme und möglicherweise sogar auf die Alkoholkultur in der Gesellschaft zu erwirken [38].

12.1.3 Reaktion auf Update der kanadischen Leitlinie von 2015

Als Reaktion auf das Update der kanadischen Leitlinie von 2015 (siehe Kap. 9.6.2) verfassten McLennan und Braunberger einen Artikel, in dem sie ihre Kritik an diesem neuen System äußerten [118]. Die Autoren der kanadischen Leitlinie reagierten darauf mit einem Antwortkommentar [49].

Der erste Kritikpunkt befasst sich mit den entwicklungsneurologischen Kriterien und insbesondere mit der Aufnahme des Aspekts der *Störung der Affektregulation* in die Kriterien [118]. McLennan und Braunberger äußerten die Sorge, dass der Zusammenhang von mentalen Einschränkungen und einer intrauterinen Alkoholexposition sowie FASD überschätzt und die Darstellung der Kriterien ein hohes Risiko für falsch-positive Diagnosen bieten würde [118]. Cook et al. entgegneten, das Risiko einer falsch-negativen Diagnose sei das höhere im Vergleich zu der Gefahr, vermehrt falsch-positive Diagnosen zu vergeben [49]. Die Leitlinienautoren verwiesen zudem auf die jahrelange Erfahrung in der FASD-Diagnostik [49].

Außerdem äußerten McLennan und Braunberger Kritik an der Wahl der Cut-off-Werte für die Beurteilung der neurokognitiven Einschränkungen, weil ihnen eine evidenzbasierte Grundlage hierfür fehle [118]. Die Leitlinienautoren beurteilten diese Kritik als nicht angemessen [49]. Die Testergebnisse müssten zusätzlich immer im klinischen Kontext betrachtet werden [49].

Ein weiterer Kritikpunkt richtete sich an die Einstufung „*Risiko für entwicklungsneurologische Einschränkung und FASD, assoziiert mit PAE*“, die dazu führen könnte, dass andere Ursachen für die vorliegenden Einschränkungen übersehen oder nicht beachtet würden [118]. Cook et al. erläuterten in ihrer Antwort, dass ihnen dieses Risiko bewusst sei [49]. Allerdings würden die Kinder durch die Risiko-Einstufung einer genauen Beobachtung unterliegen [49]. Durch Re-Evaluation und erneute Testungen würden so insgesamt weniger FASD-Kinder übersehen, denen sonst keine adäquate Hilfe und Unterstützung gewährleistet sei [49]. Insgesamt müsse die Alkoholexposition jeweils im Gesamtkontext und nicht in jedem Fall als alleiniger Auslöser für mögliche Auffälligkeiten betrachtet werden [49].

McLennan und Braunberger beschrieben in ihrem Artikel außerdem, dass ihnen das Zustandekommen der evidenzbasierten Empfehlungen nicht nachvollziehbar genug

dargestellt sei [118]. Die Leitlinienautoren verwiesen im Gegenzug auf das AGREE II-Verfahren und auf weitere Dokumente, die die Evidenzbasierung stützen sollen [49].

In der abschließenden Beurteilung erläuterten die Kritiker, dass das Update der kanadischen Leitlinie nicht dazu geführt hätte, die Unklarheit bezüglich des Themas FASD insgesamt und speziell den Zusammenhang von entwicklungsneurologischen Veränderungen und FASD zu mindern [118]. Zudem sei weiterhin vermehrt auf die Einhaltung von Regeln zur Gestaltung von Leitlinien zu achten, sodass letztendlich den Betroffenen die ihnen zustehende effektive Hilfe gewährleistet werden könnte [118].

Insgesamt beschrieben auch die Autoren der Leitlinie selbst, dass genau solche Dialoge über neue Leitlinien geführt werden müssten, um diese noch weiter zu verbessern und gegebenenfalls neu validieren zu können [49]. Ein wesentlicher Faktor, der zu einer guten Diagnostik beitrage, scheint die interdisziplinäre Beurteilung der einzelnen Fälle zu sein [49]. Ebenso müsse weiterhin an der Vermeidung falsch-positiver FASD-Diagnosen gearbeitet und allgemein mit möglichst großer Vorsicht und wissenschaftlicher Genauigkeit die Weiterentwicklung der FASD-Diagnostik vorangetrieben werden [49].

Braunberger und McLennan gaben sich mit den ihnen gebotenen Antworten nicht zufrieden und veröffentlichten im August 2018 einen weiteren Brief, in dem sie erneut auf fragliche Zusammenhänge zwischen ZNS-Veränderungen und einer intrauterinen Alkoholexposition hinwiesen [119]. Zusätzlich sprachen sie sich dafür aus, dass eine „at risk“-Kategorie nicht notwendig sein sollte, weil alle Kinder regelmäßig auf Einschränkungen untersucht und gegebenenfalls Hilfe und Unterstützung erhalten sollten – unabhängig von einer Alkoholexposition [119].

Ob diese neue Leitlinie tatsächlich zur Verbesserung der FASD-Diagnostik beizutragen in der Lage ist, muss noch überprüft werden. Dieses Beispiel der beschriebenen Diskussion macht erneut deutlich, wie komplex das Thema FASD ist und wie schwierig und vielschichtig sich die Gestaltung von Diagnosekriterien darstellt.

12.2 Aufnahme von ND-PAE in das DSM-V

Im Jahr 2013 erfolgte die Aufnahme der *Neurobehavioral Disorder – Prenatal alcohol exposure* (ND-PAE) als diagnostischer Begriff in das Klassifikationssystem DSM-V [12, 83]. Dabei wurde ND-PAE der Gruppe „*Conditions for Further Study*“ („weitere Untersuchungen nötig“) in die Sektion III und der Gruppe „*Other Specified Neurodevelopmental Disorder*“ („andere spezifische entwicklungsneurologische Erkrankung“) zugeordnet und deshalb noch nicht als eigenständige Diagnose angesehen [12, 83, 84].

Sanders beschrieb diese Aufnahme als „*gateway*“ (wörtlich: Tor / Zugang) und damit als eine Art Schlüssel, der den Betroffenen mehr Hilfe und Unterstützung ermöglichen könnte [145]. Zusätzlich würde die Aufmerksamkeit auf durch intrauterine Alkoholexposition ausgelöste Schäden gesteigert und dadurch möglicherweise ein präventiver Effekt erwirkt [83, 145]. Außerdem könnte die Kommunikation bezüglich dieses Themas verbessert werden, weil unter anderem diese neue Möglichkeit der Diagnostik ein breites Anwenderfeld anspräche [83, 145].

Ein weiterer Grund für die Aufnahme in das DSM-V war, dass die ZNS-Schäden, die durch eine intrauterine Alkoholexposition entstehen können, noch immer unzureichend in den existierenden diagnostischen Kriterien beschrieben gewesen wären [83]. Durch das DSM-V würde der Fokus der Veränderungen vermehrt von den körperlichen auf die verhaltensneurologischen Auffälligkeiten gelenkt [145].

Neurokognitive Veränderungen (mind. 1)	Veränderungen der Selbstregulation (mind. 1)	Veränderungen des Anpassungsverhaltens (mind. A / B und 2 von 4)
A Globale Intelligenzminderung	A Beeinträchtigung der Stimmungs- und Verhaltensregulation	A Beeinträchtigung der Kommunikation
B Einschränkung der Exekutivfunktion	B Aufmerksamkeitsdefizit	B Beeinträchtigung des Sozialverhaltens
C Lerndefizite	C Impulskontrollstörung	C Beeinträchtigung der Fähigkeit den Alltag zu gestalten
D Gedächtnisdefizite		D Motorische Einschränkungen
E Räumlich-visuelles Denken		

Tabelle 24 Vereinfachte ND-PAE-Klassifikation im DSM-V [83, 145]

Die neue Definition macht sich zum Ziel, diese vorhandene diagnostische Lücke zu schließen [83]. Dazu werden die ZNS-Veränderungen in drei Untergruppen eingeteilt: neurokognitive Veränderungen, Veränderungen der Selbstregulation und Veränderungen des Anpassungsverhaltens [83]. Eine detailliertere Beschreibung der Gruppen findet sich in Tabelle 24, S. 128.

Sanders beschrieb, dass die ND-PAE im Vergleich zu anderen üblichen FASD-Diagnosesystemen eine Art verhaltensneurologisches Profil aufzeige [145]. Dies würde an der Einteilung der Untergruppen deutlich, weil jede von ihnen betroffen sein müsse [145]. Die Entdeckung und Verwendung eines spezifischen verhaltensneurologischen Profils für durch intrauterine Alkoholexposition beeinträchtigte Menschen benannte Mattson als vorteilhaft [110]. So könnten sowohl die Diagnosestellung erleichtert als auch die Therapie verbessert werden [110]. Zu bedenken sei dennoch, dass die Symptome ein komplexes Bild aufzeigen würden, weil sie durch viele zusätzliche Faktoren beeinflussbar wären (vergleiche Kap. 4.5) [83]. Weitere Aspekte bezüglich eines charakteristischen verhaltensneurologischen Profils finden sich in Kapitel 15.1.4.

Abgesehen von den verhaltensneurologischen Auffälligkeiten ist der bewiesene Alkoholkonsum in der Schwangerschaft für die Diagnosestellung ND-PAE notwendig [72, 83]. Dieser wird laut der Klassifikation als „*mehr als minimaler Konsum*“ definiert [72]. Ein minimaler Konsum steht dabei für maximal 13 Getränke im Monat und maximal 2 Getränke pro Trinkgelegenheit [57, 72]. Ein Getränk enthält hierbei ca. 12 – 14 g reinen Alkohol [57].

Ebenso sollten der Beginn der Veränderungen vor dem 18. Lebensjahr liegen und mögliche andere Erklärungen für den Zustand der Betroffenen im Sinne einer differentialdiagnostischen Untersuchung ausgeschlossen werden [72, 145].

Das zusätzliche Vorliegen von durch eine intrauterine Alkoholexposition ausgelösten physischen Veränderungen stellt kein Hindernis für die Diagnosestellung ND-PAE dar [83]. Es könnte also auch ein FAS oder ein pFAS gleichzeitig diagnostiziert werden [83, 145]. Aus diesem Grund wurde auch der neue Name ND-PAE eingeführt, anstatt beispielsweise den bereits bestehenden Begriff ARND zu verwenden [83].

Laut Kable (2017) bedürfe die Diagnose ND-PAE noch weiterer Validierung und Forschung, damit sie wirklich als eigenständige verhaltensneurologische Störung anerkannt werden könne [83]. Insbesondere sei eine weitere Spezifizierung der einzelnen Kriterien innerhalb der Gruppen notwendig [83]. Außerdem sei die Diagnosestellung bei jungen Kindern bisher schwierig und die Abgrenzung zu Differentialdiagnosen noch nicht zufriedenstellend ausgearbeitet [83].

Insgesamt ist die Aufnahme von ND-PAE in das DSM-V als positiv zu bewerten, weil vermehrt Aufmerksamkeit auf das Thema gelenkt wird und den ZNS-Veränderungen mehr Bedeutung zukommt. Es erscheint auch sinnvoll, dass gleichzeitig sowohl ND-PAE als auch ein (p)FAS diagnostiziert werden kann.

Problematisch könnte jedoch sein, dass wiederum ein neuer Begriff eingeführt wurde, dessen Verwendung die Unklarheit rund um FASD steigern könnte. Deshalb sehen Kable et al. die Einführung von ND-PAE als Herausforderung an, Fachpersonal unterschiedlicher Berufsgruppen im Umgang mit dieser Diagnose und deren Verwendung zu schulen [84]. Allerdings befürworteten auch Kable und Mukherjee eine Einigung auf die physischen Kriterien der anderen Systeme [83].

Zusätzlich kommt auch bei der ND-PAE hinzu, dass sich die Beurteilung der tatsächlichen Alkoholmenge in vielen Fällen schwierig gestaltet. Die Möglichkeiten des Nachweises einer Alkoholexposition werden im folgenden Abschnitt beschrieben (siehe Kap.12.3).

12.3 Methoden zum Nachweis einer pränatalen Alkoholexposition

Im Laufe der FASD-Forschung wurde immer wieder nach weiteren messbaren Parametern gesucht, um die Diagnostik zuverlässig unterstützen zu können. Ein wesentlicher Schwerpunkt liegt dabei auf der Suche nach einem verlässlichen Marker für den Nachweis einer intrauterinen Alkoholexposition. Insbesondere bei den Nicht-Vollbildern ist dieser Nachweis von großer Bedeutung [140]. Dass die Angaben zum Alkoholkonsum in der Schwangerschaft häufig nicht verlässlich oder überhaupt nicht vorhanden sind, verstärkt die Relevanz zusätzlich [154, 160].

12.3.1 Biomarker

Biomarker spielen in diesem Zusammenhang eine bedeutende Rolle. Bisher konnten sowohl indirekte, als auch direkte Marker zum Nachweis einer intrauterinen Alkoholexposition entdeckt werden [154].

Die indirekten Marker spiegeln die Auswirkungen des Alkohols auf den Körper wider [154]. Sie weisen aber keine ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität auf und unterliegen zugleich vielen verschiedenen Einflussfaktoren, sodass sie in ihrer Gesamtheit aktuell keine große Rolle in der FASD-Diagnostik spielen [154]. Beispiele für indirekte Marker sind die Gamma-Glutamyltransferase (GGT), das mittlere korpuskuläre Erythrozytenvolumen (MCV), die Aspartat-Aminotransferase (ASAT) und das Carbohydrat-defiziente Transferrin (CDT) [154].

Die direkten Marker sind Stoffwechselprodukte des Alkoholabbaus [154]. In diese Gruppe gehören die Fettsäureethylester (FAEE), das Ethylglucuronid (EtG) und das Ethylsulfat (EtS) [25, 132, 154]. Diese lassen sich in verschiedenen Konstellationen im Blut, im Urin und in Haaren von Mutter und Kind sowie in Plazentagewebe, in der Nabelschnur und im Mekonium nachweisen [25, 132, 154]. Untersuchungen an fetalem Material werden derzeit vor allem am Mekonium durchgeführt, obwohl dieses erst ab der 12. bis 16. Schwangerschaftswoche gebildet wird und somit kein Nachweis für das erste Trimester erbringen kann, in dem häufig das höchste Expositionsrisiko liegt [25, 110].

Problematisch bei diesen Markern ist, dass sie häufig aus Material bestimmt werden, das nur eine gewisse Zeit während und nach der Schwangerschaft zur Verfügung

steht [110]. Zusätzlich bedarf ein Mekoniumtest in Deutschland der Zustimmung der Mutter [154].

Um aussagekräftigere Ergebnisse zu erlangen, scheint es sinnvoll, mehrere Marker zu kombinieren [25]. Dennoch hat sich auch kein solches Konzept bisher als so zuverlässig erwiesen, dass es in Leitlinien zur FASD-Diagnostik hätte aufgenommen werden können.

12.3.2 Epigenetische Marker

Auf der Suche nach Markern, durch die auch noch Jahre nach der Geburt eine Alkoholexposition nachwiesen werden kann, sind Wissenschaftler auf epigenetische Marker aufmerksam geworden.

So wurden veränderte DNA-Methylierungsmuster, Histon-Modifikationen und auffällige microRNA als mögliche Marker identifiziert, um eine Aussage über eine pränatale Alkoholexposition treffen zu können [104, 139, 140].

Insgesamt ist es aber trotz intensiver Forschung auch in diesem Bereich noch nicht gelungen, spezifische und sensitive Marker zu identifizieren, die einen verlässlichen Nachweis bieten können. Anhand aktueller Publikationen aus dem Jahr 2018 ist aber ersichtlich, dass neben Nachweisen in Tierexperimenten nun auch Ergebnisse an Menschen gezeigt werden konnten und in diesem Bereich weitere Untersuchungen angestrebt werden sollten [59, 67]. In diesen Publikationen wird auf die Relevanz der weiteren Forschung hingewiesen und diese klar empfohlen [59, 67, 104].

Eine im Jahr 2017 veröffentlichte Studie von Abbot et al. untersuchte an Mäusen, inwieweit sich durch intrauterine Alkoholexposition ausgelöste epigenetische Veränderungen nicht nur bei den direkten Nachkommen, sondern auch generationsübergreifend nachweisen lassen [2].

Die Ergebnisse zeigten, dass sich über den gesamten Beobachtungszeitraum, über drei Generationen hinweg, entlang der väterlichen Keimbahn, ein erniedrigtes Körper- und Gehirngewicht, veränderte DNA-Methylierungsmuster und RNA-Ausprägungen sowie kortikale Veränderungen bei einer Testgruppe nachweisen ließen, deren erste Generation einer intrauterinen Alkoholexposition ausgesetzt gewe-

sen war [2]. Außerdem zeigten sich Verhaltensauffälligkeiten, die sich ähnlich einer Angst- oder Depressionsstörung äußerten, ebenso wie sensomotorische Defizite [2].

Diese Untersuchungsergebnisse deuten auf epigenetische Veränderungen hin [2]. Obwohl die zugrunde liegenden Mechanismen noch genauer erforscht werden müssen, zeigt die Studie, dass die Annahme, eine intrauterine Alkoholexposition wirke sich lediglich von der Mutter auf das Kind aus, infrage gestellt werden sollte [2]. Zudem wird die Bedeutung des Alkoholnachweises in eine andere Relation gesetzt, wenn bedacht wird, dass der in der Großelterngeneration erfolgte Konsum ausreichen könnte [63]. Auch der Begriff der FAS-Phänokopie, für dessen Verwendung eine Bestätigung über *keine* Alkoholexposition in der Schwangerschaft vorliegen muss, kann möglicherweise mit dieser Definition in Zukunft nicht weiter verwendet werden.

Aktuell liegt ebenfalls im Bereich der Epigenetik noch kein verlässlicher Marker vor. Bis zur Etablierung eines solchen muss die Diagnostik weiterhin mit der Befragung der Mütter oder weiterer verlässlicher Quellen auskommen [25]. Zusätzlich ist zu bedenken, dass ein Nachweismarker für eine intrauterine Alkoholexposition nicht einem Nachweis für eine FASD entspricht.

13 Zusätzliche Herausforderungen der FASD-Diagnostik

Unter Berücksichtigung des zuvor dargestellten historischen Verlaufs und der aktuellen Entwicklung der FASD-Diagnostik erfolgt in diesem Kapitel eine Beschreibung von Aspekten, die die Diagnostik zusätzlich erschweren.

13.1 Kenntnisstand bezüglich der FASD bei Fachpersonal

Eine Herausforderung bei der Optimierung der Diagnostik besteht darin, dass der Kenntnisstand über die FASD bei Fachpersonal häufig nicht zufriedenstellend ist (siehe Kap. 12.1.1) [88, 97, 154].

Dieser Umstand wiederum führt dazu, dass in vielen Fällen erst spät eine richtige oder aus Angst vor einer resultierenden Stigmatisierung der Betroffenen gar keine Diagnose gestellt wird und sich dadurch der Beginn einer Förderung verzögert [88, 122, 154]. Spohr beschrieb zwar, dass die ärztliche und öffentliche Wahrnehmung gestiegen sei, aber diese noch nicht ausreichend im klinischen Alltag angewandt würde [154].

Durch die zuvor erwähnten Wissenslücken kommt es häufig auch dazu, dass Kinder lediglich aufgrund ihrer Begleiterkrankungen behandelt werden, aber die FASD nicht erkannt wird [154].

In der in Kapitel 12.1.1 erwähnten Studie von Landgraf et al. wird deshalb empfohlen, Wissen über FASD verstärkt in die Ausbildung von Fachpersonal (z. B. Ärzten, Psychologen und Sozialarbeitern) zu integrieren [88]. Aktuell gibt es in Deutschland nur wenige FASD-Spezialisten und Fachzentren [88]. Durch eine verbesserte Ausbildung und Steigerung der Aufmerksamkeit bezüglich der FASD könnte deren Arbeit positiv beeinflusst werden [88].

13.2 Vorurteile gegenüber FASD

Ein unter anderem aus dem ungenauen Wissen resultierender weiterer Grund für eine erschwerte Diagnostik besteht darin, dass viele Vorurteile und falsche Annahmen gegenüber der FASD herrschen [154]. Spohr stellte einige dieser in seinem Buch „*Das fetale Alkoholsyndrom*“ (2016) dar [154].

Laut seiner Beobachtung glaubten viele Menschen, dass FAS(D) immer an ausgeprägten kraniofazialen Veränderungen zu identifizieren sei, obwohl diese in bis zu 80 % der Fälle gar nicht vorliegen [154]. Eine weitere Fehleinschätzung sei, dass alle von FAS Betroffenen unter einer mentalen Retardierung leiden würden [154]. Auch sei es eine häufige Annahme, dass FAS(D) sich auswachsen würde und bestehende Verhaltensauffälligkeiten wie z. B. verantwortungsloses Handeln lediglich ein Resultat aus schlechter Erziehung seien [154]. Die Diagnose sei laut einer weiteren Annahme zudem nicht hilfreich, weil sie nur zu Stigmatisierungen führen würde, da keine spezifische Therapie bestünde [154].

Auch der sozioökonomische Status der Mütter von FASD-Kindern bietet die Möglichkeit für widersprüchliche Einschätzungen [95]. Unterschieden werden muss hier zwischen dem Risiko eines Alkoholkonsums in der Schwangerschaft und dem Risiko einer FASD-Ausbildung [95]. Zusätzlich spielt wegen der kulturell unterschiedlichen Betrachtung von Alkoholkonsum das Land, auf das sich diese Annahmen beziehen, eine wesentliche Rolle (vergleiche Kap. 5, S. 36) [95]. Insgesamt kann festgehalten werden, dass es nicht korrekt ist, anzunehmen, FASD würde ausschließlich in niedrigen sozioökonomischen Schichten auftreten [27].

Darüber hinaus besteht häufig noch immer das Vorurteil, dass nur Kinder von alkoholabhängigen Müttern eine FASD bekommen könnten. Diese Annahme gilt aber schon seit vielen Jahren als widerlegt [107, 121, 154].

13.3 FASD-Symptome in verschiedenen Altersstufen

Die Symptome der FASD unterliegen altersabhängig häufig einer gewissen Wandlung [154], was dazu geführt hat, dass die meisten Diagnosesysteme sich vor allem auf den Zeitraum von 0 - 18 Jahren beziehen.

Es existieren einige Untersuchungen, die darauf hindeuten, dass die charakteristischen kraniofazialen Merkmale sich in ihrer Gesamtheit mit zunehmendem Alter weniger deutlich zeigen [155, 156, 162]. Aus diesem Grund ist beispielsweise in der deutschen FASD-S3-Leitlinie der Zusatz „zu einem beliebigen Zeitpunkt“ bei der Erfassung der Kriterien zu finden [95]. Es können also auch ältere Kinderfotos zur Unterstützung der Diagnostik herangezogen werden [95].

Als relativ konstante Merkmale erwiesen sich das schmale Oberlippenrot und das flache Philtrum [154, 156]. Wachstumsdefizite bezüglich der Körpergröße waren häufig ebenfalls im Vergleich zur Kindheit weniger stark ausgeprägt [155, 156, 162]. Diese Veränderungen der Symptome könnten eine Diagnosestellung in einem späteren Lebensabschnitt deutlich erschweren [154]. Astley hingegen beschrieb, dass mit Hilfe des *4DDCs* die fazialen Ausprägungen ein Leben lang nachweisbar wären [16].

Die neuropsychologischen Einschränkungen hingegen blieben häufig trotz Förderung ähnlich stark bestehen und führten in vielen Fällen dazu, dass kein eigenständiges Leben möglich sei [155, 156, 162]. Es kommt hinzu, dass die ZNS-Veränderungen häufig erst innerhalb der ersten Lebensjahre auffällig werden [15]. Eine aussagekräftige Einschätzung dieser Einschränkungen gestaltet sich bei jungen Kindern schwierig und ist mit viel Zeitaufwand verbunden [15, 16, 97]. Trotzdem bestehen, wie Landgraf et al. (2017) in ihrem Artikel „*Fetale Alkoholspektrumstörungen – Diagnose, neuropsychologische Testung und symptomorientierte Förderung*“ beschrieben, Möglichkeiten, verschiedene Teilbereiche bereits bei jungen Kindern zu bewerten [97].

Um die Schwierigkeit der Identifikation von ZNS-Veränderungen bei kleinen Kindern zu umgehen, ist es im Update der *Hoyme-Kriterien* erst ab einem Alter von drei Jahren möglich, eine ARND-Diagnose zu stellen [76]. Auch die australische Leitlinie befasst sich mit dieser Thematik und empfiehlt, an das jeweilige Alter angepasste Tests zu verwenden [34]. Außerdem könne bei dem Vorliegen einer Mikrozephalie sowie allen drei charakteristischen fazialen Merkmalen trotzdem eine Diagnose „*FASD mit drei typischen fazialen Veränderungen*“ gestellt werden [34].

Die altersbedingte Wandlung verschiedener Symptome erschwert ihre Integration in allgemeingültige Diagnosesysteme. Zudem variieren, wie dargestellt, die Meinungen bezüglich der Nachweisbarkeit einiger Kriterien. Insgesamt erscheint auch im Hinblick auf die möglichen Veränderungen der Ausprägungen mit dem Älterwerden die frühzeitige Diagnosestellung von Vorteil zu sein.

13.4 Polydrug-Konsum

Wenn schwangere Frauen Alkohol konsumieren, nehmen sie häufig auch noch weitere Substanzen zu sich (z. B. Nikotin, Cannabis, Heroin, Crystal Meth) [154]. Kommt

es zu einem sogenannten Polydrug-Konsum, ist es in vielen Fällen schwierig zu beurteilen, welche kindlichen Veränderungen exakt durch den Konsum welcher Droge entstanden sind, oder ob sie überhaupt dadurch und nicht durch etwas anderes hervorgerufen wurden [154].

Laut Spohr steht dann oft der Konsum illegaler Drogen im Vordergrund, während der Alkoholkonsum übersehen oder vernachlässigt wird und deshalb keine adäquate Förderung der Kinder eingeleitet wird [154].

Damit dieser Fall nicht eintritt, ist eine umfassende Erhebung des Konsums aller potentiell schädigender Mittel während der Schwangerschaft durchzuführen [154].

14 Aspekte zur Unterstützung der FASD-Diagnostik

Neben der Gestaltung von Diagnosesystemen existieren weitere Möglichkeiten, die FASD-Diagnostik positiv zu beeinflussen. Im Folgenden werden verschiedene unterstützende Aspekte erläutert.

14.1 Prävention, Screening und Aufklärungsarbeit

Abgesehen von einem evidenzbasierten und praktikabel anwendbaren Diagnosesystem spielt die Präventions- und Aufklärungsarbeit im Umgang mit der FASD eine entscheidende Rolle.

Präventionsmaßnahmen können an vielen Punkten ansetzen: Suchtprävention für Kinder, Jugendliche und Familien allgemein, Prävention für Frauen im gebärfähigen Alter, das Aufdecken von Risikopatientinnen während der Schwangerschaft sowie Vermittlung von Wissen bezüglich der FASD [60, 154]. Ebenso sind Warnhinweise auf Getränkeverpackungen ein Beispiel für eine gesteigerte Prävention [154].

Durch eine erfolgreiche Primärprävention ist die FASD theoretisch vollständig vermeidbar [60, 154]. Um dies zu erreichen ist es notwendig, weiterhin das Bewusstsein zu fördern, dass Alkohol in der Schwangerschaft auch in geringen Mengen schädlich sein kann [154]. Trotzdem schützt nicht in jedem Fall das Wissen um die Möglichkeit der Entstehung einer FASD ein Kind vor einer solchen [154]. Das Suchtpotential des Alkohols und eine bestehende Alkoholkrankheit können die Präventionsmaßnahmen und deren Wirkung zum Teil erheblich einschränken [154].

Neben den Maßnahmen, die sich eher an die potentiellen oder werdenden Mütter richten und diese vor einem Alkoholkonsum in der Schwangerschaft schützen bzw. diesen aufdecken sollen, sind auch Screening-Untersuchungen für Kinder ein Aspekt der Prävention. Diese sollen, falls notwendig, eine frühzeitige Diagnosestellung mit anschließender Einleitung unterstützender Maßnahmen ermöglichen und dadurch die Entstehung von Sekundärerkrankungen einschränken [60].

Vorschläge zu Screening-Untersuchungen für Kinder lassen sich in einigen der vorgestellten Diagnosesysteme finden [30, 34, 50, 160]. Beispielsweise wird aber in der aktuellen australischen Leitlinie darauf hingewiesen, dass es keine validierte spezifische Screening-Methode für die FASD gäbe [34]. Die kanadischen Leitlinien schla-

gen vor, alle schwangeren Frauen auf einen Alkoholkonsum zu untersuchen [44, 50]. Ebenfalls werden Auffälligkeiten bei Kindern benannt, die eine gründliche Diagnostik nach sich ziehen sollten [44]. Die deutsche FASD-Leitlinie legt ihren Schwerpunkt insbesondere auf die Diagnostik, benennt aber durch die notwendige Implementierung einen möglichen präventiven Effekt [90, 95].

Außerdem erscheinen die Aspekte der Aufklärungsarbeit und Wissensvermittlung bezüglich der FASD bei Fachpersonal (siehe Kap. 13.1) sowie der Allgemeinbevölkerung ein relevanter Punkt zur Unterstützung der FASD-Diagnostik zu sein. So können sowohl die Aufmerksamkeit auf den schädlichen Einfluss von Alkohol in der Schwangerschaft als auch auf die mögliche Notwendigkeit einer FASD-Diagnosestellung gesteigert werden. Allerdings stellte sich bei einer stichprobenartigen Untersuchung allgemeinzugänglicher Internetquellen heraus, dass diese nur eingeschränkt Wissen über die FASD vermitteln. Quellen wie *Wikipedia* oder das *DocCheck Flexikon* sind nicht als wissenschaftliche Quelle anzusehen, doch werden sie häufig von Laien und Fachpersonal genutzt, um sich einen ersten kurzen Überblick über ein Thema zu verschaffen.

Wikipedia bietet z. B. auf Deutsch gar keinen Artikel über FASD (Stand September 2018). In dem Eintrag über FAS findet sich im Abschnitt „Diagnostik“ lediglich der Hinweis auf die veraltete Majewski-Klassifikation und nicht auf die aktuelle Leitlinie (https://de.wikipedia.org/wiki/Fetales_Alkoholsyndrom, Stand September 2018).

Auf der Seite des *Doccheck Flexikons* ist bereits eine Ergänzung der Informationen erfolgt (http://flexikon.doccheck.com/de/Fetale_Alkoholspektrumst%C3%B6rung, Stand September 2018).

Die Lernplattform für Medizinstudenten *Amboss* beschreibt in wenigen Stichpunkten das FAS, gibt aber keinen Hinweis auf weitere Untergruppen oder die Diagnostik (Stand September 2018).

Andererseits gibt es immer wieder Versuche der Medien, die Aufmerksamkeit auf FASD zu erhöhen. So tragen aktuelle Zeitungsartikel („*Dass ich ganz allein die Schuld daran trage*“ von Jean Boué aus DIE ZEIT, Ausgabe 37/2018, 06.09.2018) oder Dokumentationen („*Alkoholkinder*“ im WDR-Format *MENSCHENhautnah*, 06.09.2018), wie sie 2018 anlässlich des 9. Septembers, dem „*Tag des durch Alko-*

hol geschädigten Kindes“ erschienen, in gewisser Weise zu einer Aufklärung insbesondere der Allgemeinbevölkerung bei.

14.2 Unterstützung der Diagnostik durch technische Hilfsmittel

Zusätzlich ist es denkbar, den diagnostischen Prozess durch technische Hilfsmittel zu unterstützen. Im Folgenden werden bereits realisierte Projekte kurz erläutert. Gemeint sind in diesem Zusammenhang keine Methoden der Bildgebung für beispielsweise die Beurteilung der Gehirnstruktur.

Ein Beispiel ist die Software *Face2Gene*, die es ermöglichen soll, genetische Syndrome anhand von Fotos zu detektieren. In der 2017 veröffentlichten Studie „*Computer-aided recognition of facial attributes for Fetal Alcohol Spectrum Disorders*“ von Matthew et al. wurde der diagnostische Erfolg speziell für die Untergruppe ARND hervorgehoben [169]. Das Programm sei demnach in der Lage, die sonst häufig schwer zu diagnostizierende ARND zuverlässiger anhand eines zweidimensionalen Fotos festzustellen, als für diesen Prozess manuelle Methoden zu nutzen [169].

Eine weitere Möglichkeit der technischen Unterstützung wurde bereits im FASD-Leitlinienprozess erwähnt. Dort wurde die Entwicklung einer FASD-App (Applikation) angeregt [95, 96]. Ein Beispiel für den Versuch der Gestaltung einer solchen App ist die App *VisualTEAF* aus Spanien, die den diagnostischen Prozess unterstützen soll, indem sowohl Körpergröße und -gewicht sowie die fazialen Merkmale ausgewertet werden [11]. Eine eingehende neuropsychologische Untersuchung zur Erhebung der ZNS-Veränderungen wird zusätzlich empfohlen und ist nicht in der App enthalten [11].

15 Diskussion der zentralen Fragestellung dieser Arbeit

In diesem Kapitel werden, zur Beantwortung der zentralen Fragestellung dieser Arbeit, verschiedene variable Parameter des diagnostischen Kontexts sowie Verbesserungsmöglichkeiten und Limitierungen diskutiert. Zusätzlich werden weitere die Diagnostik unterstützende Aspekte erörtert.

15.1 Variable Parameter der FASD-Diagnostik

Dass es nicht nur ein die FASD beweisendes Symptom gibt, beschrieb auch Spohr in seinem Buch (2016) [154]. Diese Aussage macht deutlich, dass weiterhin die Kombination verschiedener Symptome und die Interpretation des mütterlichen Alkoholkonsums bei der FASD-Diagnostik eine wesentliche Rolle spielen.

Wie bereits im ersten Zwischenergebnis (siehe Kap. 7.3) erwähnt, ist eine frühe und korrekte Diagnose der FASD von wesentlicher Bedeutung. Allgemein stellt sich die Frage, welche optimierbaren Parameter es im Einzelnen im diagnostischen Ablauf der FASD gibt. Dass die Rahmenbedingungen durch das Regelwerk der AWMF vorgeschrieben sind, um weiterhin eine hohe Qualität und den S3-Standard halten zu können, wurde zuvor erläutert (siehe Kap. 10).

Im Verlauf dieser Arbeit wurden die folgenden Parameter als variabel identifiziert:

- *Merkmale* (Alkoholkonsum, faziale Auffälligkeiten, Wachstumsveränderungen, ZNS-Veränderungen): Gewichtung und Cut-off-Werte
- *Untergruppen*: Einteilung, Benennung, Aufnahme in Klassifikationssysteme
- *Darstellungsform*.

Im Folgenden werden diese Parameter vor dem Hintergrund der zuvor erfolgten historischen Analyse diskutiert und Modelle zur Optimierung dieser und zur Förderung der Effektivität der Diagnostik vorgestellt.

15.1.1 Merkmal „Alkoholkonsum“

Das Merkmal „Alkoholkonsum“ stellt sich im Kontext der FASD-Diagnostik als besonders komplex dar. In diesem Abschnitt werden die dieses Merkmal betreffenden Probleme und mögliche Lösungen erläutert.

Alkoholkonsum in der Schwangerschaft gilt weiterhin als ein Tabu-Thema in der Gesellschaft [154]. Durch diese Tatsache werden die Kommunikation über das Thema sowie die Erforschung des genauen Ausmaßes erschwert. Häufig erfolgt auch keine ausreichende Alkoholanamnese [95, 154]. Trotz der schwerwiegenden Schäden, die eine intrauterine Alkoholexposition nach sich ziehen kann, fehlt weiterhin in vielen Fällen das Bewusstsein für diesen Umstand. Dies zeigen auch aktuelle Studienergebnisse, die deutlich machen, dass noch immer einige schwangere Frauen zum Teil erhebliche Mengen an Alkohol konsumieren (siehe Kap. 5) [53, 137].

Ein zusätzliches Problem besteht darin, dass weiterhin kein Grenzwert für einen ungefährlichen Konsum vorliegt [42]. Gleichzeitig fordern alle Diagnosesysteme die Bestätigung des Konsums in der Schwangerschaft für die Diagnostik einiger Untergruppen [13, 34, 50, 76, 95, 160]. Das Update der *Hoyme-Kriterien* versucht beispielsweise dieser Herausforderung mit einem Guide zur Quantifizierung des Alkoholkonsums zu begegnen (siehe Kap. 9.5.2) [76].

Allerdings kann nicht in jedem Fall die Mutter oder eine andere verlässliche Informationsquelle zum Alkoholkonsum befragt werden [95]. Auch wurden bisher noch keine ausreichend zuverlässigen Nachweismarker identifiziert (siehe Kap. 12.3). Deshalb ist zu prüfen, wie mit Fällen umgegangen werden sollte, in denen es nicht möglich ist, Informationen über eine mögliche Alkoholexposition zu beschaffen. Aktuell können eine Reihe von Untergruppen in vielen Diagnosesystemen in so einem Fall nicht diagnostiziert werden [34, 50, 76, 95].

Dieses Problem führt auch zu dem von Astley benannten Aspekt, dass gar nicht unbedingt ein Kausalzusammenhang zwischen einer erfolgten Alkoholexposition und den zu beobachtenden Veränderungen besteht, bzw. nachvollzogen werden kann [16]. Lediglich für die Diagnose FAS reiche das gleichzeitige Vorliegen von fazialen Veränderungen, Wachstumsauffälligkeiten und ZNS-Veränderungen für eine Diagnosestellung, weil diese Konstellation als einzige pathognomonisch für die intrauterine Alkoholexposition sei, ohne dass diese zwingend bestätigt sein muss [45, 95].

Die bisher entstandenen Diagnosesysteme unterscheiden sich zudem darin, wie der Alkoholkonsum definiert werden soll. Beispielsweise erfordern die *IOM-Kriterien* sowie die erste Version der *Hoyme-Kriterien* für die Diagnosestellung, abgesehen vom

FAS, den Nachweis eines *exzessiven* Konsums [77, 160]. Diese Festlegung könnte implizieren, dass ein geringerer Konsum ungefährlich sei [15]. Abgesehen davon besteht für jeden Einzelfall ein individuelles FASD-Risiko (siehe Kap. 4.5) [15].

Des Weiteren stellt sich die Frage, wie der Nachweis des Alkoholkonsums in der Schwangerschaft vor dem Hintergrund der Studie von Abbot et al. (2018) einzuschätzen ist (siehe Kap. 12.3). Wenn sich epigenetische Veränderungen über mehrere Generationen hinweg nachweisen lassen, kommt einem ausgeschlossenen mütterlichen Alkoholkonsum in der Schwangerschaft eine neue Bedeutung zu [2, 63]. Bei relevanten Markern müsste also unterschieden werden, ob sie sich auf den Nachweis des Konsums lediglich bei der Mutter oder möglicherweise auf einen transgenerationalen Nachweis beziehen. Ein Marker, der sich ausschließlich auf den Konsum der Mutter bezieht, könnte im Hinblick auf die Studie von Abbot nicht mehr grundsätzlich als Ausschluss für eine FASD angesehen werden. Ein Marker, der sich hingegen auf verschiedene Generationen bezieht, kann beispielsweise ausschließen, dass eine Alkoholexposition vorlag und somit dazu führen, dass andere Ursachen für mögliche Veränderungen in Betracht gezogen werden. Andererseits könnte ein solcher Marker eine intrauterine Alkoholexposition bestätigen, sodass diese als eine mögliche Ursache für Veränderungen angesehen werden kann.

Außerdem kann argumentiert werden, dass ohnehin die Auffälligkeiten und Veränderungen der Betroffenen und deren benötigte Hilfe im Vordergrund stehen sollten [15]. Eine solche Bewertung würde die Relevanz des Alkoholnachweises zusätzlich in Frage stellen. Diesem Argument stehen aber wiederum der Aspekt der Prävention und der Wunsch nach der Kenntnis der Ursache für mögliche Veränderungen gegenüber.

Trotz aller Versuche, die intrauterine Alkoholexposition in ein greifbares Schema zu bringen, bleibt sie bis heute eine instabile und schwierig zu erhebende Variable im diagnostischen System. Ein Hauptziel ist es daher, wie auch schon von Brown et al. gefordert, das Wissen in diesem Bereich zu vergrößern [38]. Dabei ist es hilfreich, einen verlässlichen Nachweismarker zu finden, um, wenn möglich, generationsübergreifend eine Alkoholexposition nachweisen zu können (siehe Kap. 12.3). Ebenfalls könnte nach einem Marker gesucht werden, der tatsächlich FASD-typische Veränderungen auf molekularer Ebene beweisen kann.

Die erfolgte Alkoholexposition sollte zunächst weiterhin anamnestisch bei allen FASD-Gruppen ermittelt und insbesondere bei den weniger sichtbaren Formen nicht als einziger Auslösefaktor angesehen werden. Insgesamt ist es dennoch notwendig, neben der genauen Alkoholanamnese nach weiteren Risikofaktoren für Veränderungen zu suchen.

15.1.2 Merkmal „kraniofaziale Veränderungen“

Die drei charakteristischen fazialen Merkmale gelten als pathognomonisch für die FASD und besonders für das FAS. Sie sind mit Hilfe der entwickelten Guides relativ unkompliziert und kostengünstig zu messen und zu beurteilen. Bis heute lassen sie sich in allen entwickelten Diagnoseleitlinien finden, wenn auch die Cut-off-Werte oder die Anzahl der zur Diagnosestellung erforderlichen Merkmale zum Teil abweichen [13, 34, 50, 76, 95, 160].

Dennoch sollten die fazialen Veränderungen heute rückblickend vermehrt als „*Türöffner*“ für die Entdeckung des Syndroms angesehen werden. Ohne diese äußerliche Auffälligkeit wäre das Syndrom möglicherweise noch später entdeckt worden. Trotzdem ist heute bekannt, dass bis zu 80 % der Betroffenen keine oder nur geringe faziale Veränderungen aufweisen [154]. Aus diesem Grund haben diese Auffälligkeiten im Gesamtkontext der Alkoholspektrumstörungen an Bedeutung verloren. Heute rücken vermehrt die ZNS-Veränderungen in den Fokus der Diagnostik (vergleiche Kap. 15.1.4).

Astley argumentierte allerdings, dass dadurch, dass die fazialen Veränderungen in ihrer vollen Ausprägung pathognomonisch für ein FAS seien, sie außerdem das einzige Merkmal wären, durch das verlässlich auf eine Alkoholexposition geschlossen werden könnte [16]. Somit seien sie das einzige Kriterium, das die Kausalität zwischen diesen Veränderungen und dem zugrunde liegenden Konsum herstellen könnte [16, 21]. Wie zuvor erläutert, würden auch die Ausprägungen der ZNS-Auffälligkeiten mit dem Grad der Ausprägung der fazialen Merkmale korrelieren, sofern für die Beurteilung der *4DDC* verwendet würde [15, 16].

Gerade auch im Hinblick auf Astleys Argumentation erscheint es notwendig, die fazialen Merkmale zwar weiterhin zu beachten, aber in Zukunft den Fokus von ihnen verstärkt auf andere Merkmale zu lenken. In den wenigen Fällen, in denen sie cha-

rakteristisch ausgeprägt sind, können die Veränderungen trotzdem auch in Zukunft zu einer Diagnose auf den ersten Blick führen.

Insgesamt muss also das Bewusstsein dafür gestärkt werden, dass diese Veränderungen durch eine Alkoholexposition ausgelöst werden können, aber für eine Diagnose im Rahmen der Alkoholspektrumstörungen nicht vorliegen müssen.

In künftigen Diagnosesystemen sollten die fazialen Parameter dennoch erhoben werden. Möglicherweise kann in Zukunft dieser Prozess noch durch weitere technische Möglichkeiten unterstützt werden (siehe Kap. 14.2).

15.1.3 Merkmal „Wachstumsveränderungen“

Ebenso wie die fazialen Auffälligkeiten lassen sich auch die Wachstumsveränderungen praktikabel und preiswert messen und anschließend anhand der Perzentilenkurven zuverlässig beurteilen.

Dennoch scheinen diese Veränderungen im Verlauf des internationalen Leitlinienprozesses an Relevanz verloren zu haben. So sind sie in den aktuellen Versionen aus Kanada und Australien gar nicht mehr enthalten (siehe Kap. 9.6.2 und 9.7) [34, 50]. In der deutschen Leitlinie sind sie weiterhin für die FAS-Diagnose relevant, das heißt wiederum nur für ca. 10 % aller Fälle [95, 154].

Die Integration der Wachstumsveränderungen in die deutsche S3-Leitlinie bezieht sich vor allem auf zwei Studien. In der Studie von Klug et al. aus dem Jahr 2003 wurden eine signifikante Minderung der Geburts- und Körpergröße sowie des Geburts- und Körpergewichts in der FAS-Gruppe, also der Gruppe mit den stärksten Syndromausprägungen, nachgewiesen [86]. Insgesamt sei das Kriterium jedoch besonders bei eng gefassten Cut-off-Werten problematisch, weil viel häufiger weniger sichtbare und weniger ausgeprägte Untergruppen vertreten seien als ein FAS [86]. Die Wachstumskriterien wurden daher im Hinblick auf die Gesamtheit der Untergruppen als wenig sensitives Kriterium bewertet [86]. Zusätzlich gäbe es Hinweise auf eine Abschwächung der Wachstumsveränderungen mit zunehmendem Alter [86].

In der zweiten Studie von Day et al. aus dem Jahr 2002 wurden 14-jährige Betroffene untersucht, die während der Schwangerschaft einer Alkoholexposition ausgesetzt waren [51]. Bei einem mütterlichen Alkoholkonsum im ersten und zweiten Trimester

sei das Körpergewicht und bei einem Konsum im ersten Trimester die Körperlänge auch noch im Alter von 14 Jahren signifikant reduziert [51]. Dieser Effekt sei zudem von der Menge des konsumierten Alkohols abhängig [51].

Die aktuelle kanadische und australische Leitlinie begründen die Nicht-Beachtung der Wachstumsauffälligkeiten mit einer Studie von O'leary et al. aus dem Jahr 2009 [130]. In dieser wurde ermittelt, dass sich Wachstumsauffälligkeiten in weniger Fällen zeigen würden, als bisher angenommen [130]. Untersucht wurde dabei eine zufällige Auswahl an Müttern und deren Kindern im Hinblick auf eine Alkoholexposition und gegebenenfalls die Menge des Alkohols, sowie ob die Kinder auf das Reifealter bezogen klein („small for gestational age“ = SGA) waren oder ob es zu einer Frühgeburt gekommen war [130]. Diese Studie konnte nach Ausschluss des Einflusses von Nikotinkonsum in der Schwangerschaft keinen Zusammenhang zwischen einem Alkoholkonsum und einer geminderten Körpergröße nachweisen [130]. Zu beachten ist, dass es sich bei der Studienpopulation um einen gesamtgesellschaftlichen Querschnitt und somit auch potenziell um alle FASD-Untergruppen handelte [130]. Ebenso beinhaltete die Gruppe der Mütter mit deutlich ausgeprägtem Alkoholkonsum im Vergleich wenige Teilnehmerinnen, wodurch laut O'leary die Aussagekraft des Ergebnisses für diese Gruppe gemindert sei [130]. Ausdrücklich wird auf die Notwendigkeit weiterer Studien hingewiesen [130].

Astley et al. veröffentlichten im Jahr 2016 den Artikel „*The essential role of growth deficiency in the diagnosis of fetal alcohol spectrum disorder*“ als Reaktion auf die Elimination der Wachstumskriterien aus der kanadischen und australischen Leitlinie [19]. In diesem begründeten sie, warum die Wachstumsauffälligkeiten auch weiterhin im *4DDC* als diagnostisches Kriterium bestehen bleiben sollten [19]. Untersuchungen hätten zeigen können, dass der Ausprägungsgrad der Wachstumsdefizite in Verbindung mit einer pränatalen Alkoholexposition mit dem Schweregrad der FASD korrelieren würden, wobei die Veränderungen in allen Ausprägungsstufen nachzuweisen seien (\leq zehnte Perzentile: ND/AE: 24 %, SE/AE 37 %, pFAS 46 %, FAS 100 %) [19]. So hätte die Ausprägung der Wachstumsauffälligkeiten zudem einen positiven Vorhersagewert für die Ausprägung der ZNS-Veränderungen [19]. Diese Feststellung sei besonders für die Diagnostik bei Kleinkindern relevant [19].

Die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse muss kritisch hinterfragt werden, weil beispielsweise verschiedene Diagnosesysteme als Grundlage verwendet wurden und die Ergebnisse sich auf verschiedene Populationen mit unterschiedlichen weiteren Risikofaktoren beziehen.

Insgesamt machen die Ergebnisse dieser verschiedenen Studien deutlich, dass Wachstumskriterien allein keine Diagnose zulassen und möglicherweise weniger aussagekräftig für die Gesamtheit der Alkoholspektrumstörungen sind, als im Verlauf der diagnostischen Geschichte angenommen. Zudem sind sie im Vergleich zu den neurokognitiven Einschränkungen weniger alltagsrelevant. Dennoch spielen sie auch weiterhin für schwere Ausprägungen, das heißt insbesondere für die FAS-Diagnose, eine relevante diagnostische Rolle. Deshalb sollten sie auch in Zukunft erhoben werden, solange ebenfalls beachtet wird, dass sie, ähnlich wie die fazialen Veränderungen, nicht zwangsläufig für alle Gruppen einer FASD-Diagnose vorliegen müssen. Abgesehen davon gehört die Erhebung dieser Parameter zu einer vollständigen körperlichen Untersuchung eines Kindes.

15.1.4 Merkmal „ZNS-Veränderungen“

Die ZNS-Veränderungen haben im Laufe der FASD-Geschichte im Gegensatz zu anderen Merkmalen an Bedeutung zugenommen. Während sie zu Beginn der Forschung eher als nebensächlich betrachtet wurden, stellen sie sich heute als das Merkmal mit der höchsten Alltagsrelevanz dar [97]. Zudem treten die äußerlichen Dysmorphien bei weit weniger der von FASD betroffenen Menschen auf, als die ZNS-Veränderungen [14, 43, 110, 154]. Lange herrschte jedoch die Annahme, dass weniger sichtbare Formen der Alkoholspektrumstörung gleichbedeutend mit weniger Einschränkungen für die Betroffenen seien [16, 63]. Diese Annahme erschwert die Diagnostik bis heute, was dazu führt, dass dieser Merkmalsgruppe noch immer nicht die notwendige Aufmerksamkeit gewidmet wird, sodass noch immer viele Betroffene keine oder erst deutlich verspätet eine Diagnose erhalten.

Im Laufe der Entwicklung der FASD-Diagnostik wurde eine Vielzahl an neuropsychiatrischen, kognitiven und emotionalen Bereichen identifiziert, die durch eine Alkoholexposition in der Schwangerschaft beeinflusst und beeinträchtigt werden können. Viele dieser Bereiche finden sich bereits in den aktuellen Leitlinien: Intelligenz, Grob-

und Feinmotorik, räumlich-visuelle Wahrnehmung und räumlich-konstruktive Fähigkeit, Exekutivfunktion, Lern- und Merkfähigkeit, Rechenfähigkeit, Sprache, Aufmerksamkeit, Impulskontrolle, Stimmungs- und Verhaltensregulation sowie die Fähigkeit, den Alltag zu gestalten [34, 83, 95].

Es wird deutlich, dass die ZNS-Auffälligkeiten sich in einem breiten Spektrum an möglichen Veränderungen präsentieren. Allerdings ist keine dieser Veränderungen allein spezifisch oder sensitiv für die FASD [110]. Bisher ist es ebenfalls nicht gelungen, Kombinationen solcher Veränderungen zu einem für die FASD pathognomonischen neuropsychiatrischen Profil zusammenzufassen [154]. Lange et al. kritisierten in diesem Zusammenhang, dass der Fokus in der Vergangenheit häufig auf der Schwere einzelner Veränderungen gelegen habe, anstatt dass alle möglichen Bereiche ausreichend identifiziert worden wären [98].

Einige Wissenschaftler gehen dennoch davon aus, dass es in Zukunft möglich sein könnte, für gewisse Trinkmuster oder Zeiträume ein oder mehrere verschiedene typische Profile im Sinne von Verhaltensphänotypen zu identifizieren [98, 110, 141]. Dabei hätten sich laut Mattson et al. besonders Einschränkungen im Bereich der Exekutivfunktion sowie der räumlich-visuellen Wahrnehmung als sensitiv für eine erfolgte pränatale Alkoholexposition gezeigt [110, 111].

Zu Screening Zwecken wurden bereits verschiedene Methoden entwickelt, die Aufschluss über einen möglichen Verhaltensphänotyp geben sollten. Beispielsweise untersuchte Stavermann (2017), ob es anhand des FASQ-Fragebogens (*Fetal Alcohol Syndrome Questionnaire*) möglich sei, einen solchen Phänotyp zu definieren [158]. Bei dieser Untersuchung zeigte sich, dass die folgenden Bereiche besonders häufig in Verbindung mit einer FAS beeinträchtigt waren: Lern- und Arbeitsverhalten, Sozialverhalten und Emotionen [158]. Außerdem könne der FASQ-Fragebogen dazu beitragen, anhand von psychopathologischen Auffälligkeiten zwischen einer FASD und beispielsweise ADHS zu unterscheiden [63, 148].

Insgesamt gestaltet sich die Suche nach einem Verhaltensphänotyp schwierig, weil die Betroffenen zum Teil deutlich verschiedene Grundvoraussetzungen aufweisen oder anderen Faktoren ausgesetzt waren oder sind, die ebenfalls die gezeigten Veränderungen beeinflussen könnten [110, 141]. Lange et al. beschrieben in einem Arti-

kel aus dem Jahr 2017 ausführlich, dass es zwar Hinweise auf die mögliche Identifikation eines Verhaltensphänotyps gäbe, aber dass es bisher noch nicht gelungen sei, Methoden zu finden, deren diagnostische Leistung möglichst spezifisch und sensitiv zu gestalten [98]. Deshalb würde auch weiterhin in diesem Bereich ein großer Forschungsbedarf herrschen, obwohl abschließend gar nicht sicher sei, ob aufgrund der vielfältigen Einflussfaktoren auf die Betroffenen eine solche Profilidentifikation überhaupt möglich sei [98]. In der deutschen FASD-S3-Leitlinie wird auf eine bisher nicht ausreichende Studienqualität hingewiesen, die zusätzlich die Identifikation eines Profils einschränke [95].

Die Einführung der Kategorie ND-PAE in das DSM-V-System sei laut Sanders bereits als ein Versuch einer Profilfindung zu verstehen [145]. Wie zuvor in Kapitel 12.2 erläutert, müssen zur Erfüllung der Kriterien drei verschiedene neuropsychiatrische Funktionsbereiche Auffälligkeiten aufweisen [83]. Die Aufnahme in das DSM-V trägt dazu bei, den ZNS-Veränderungen mehr Aufmerksamkeit zu schenken und den Fokus im Spektrum der Alkoholschäden auf eben dieses Merkmal zu lenken.

Auch bei diesen Veränderungen und besonders bei den Untergruppen, in denen charakteristische körperliche Veränderungen nicht nachzuweisen sind, stellt sich erneut die Frage nach dem Zusammenhang zwischen den Veränderungen und der intrauterinen Alkoholexposition. Astley aber auch McLennan kritisierten in diesem Bereich erneut, dass gerade diese Auffälligkeiten durch viele verschiedene Faktoren ausgelöst und bedingt werden könnten [16, 117]. Allerdings betonte Astley auch, dass laut ihren Untersuchungen die Schwere der ZNS-Veränderungen mit dem vermehrten Auftreten von Wachstums- und fazialen Veränderungen korreliere [16]. Andererseits könne dennoch das Alltagsleben der Betroffenen auch ohne äußerlich sichtbare Veränderungen stark eingeschränkt sein [16]. Die notwendige Förderung sollte sich im Allgemeinen nach den Bedürfnissen der Betroffenen richten.

Erschwerend kommt ebenfalls bei dieser Merkmalsgruppe hinzu, dass die ZNS-Veränderungen sich in verschiedenen Altersstufen unterschiedlich darstellen und nachweisen lassen (vergleiche Kapitel 13.3) [15, 97]. Landgraf et al. stellten in ihrem Artikel „*Fetale Alkoholspektrumstörungen – Diagnose, neuropsychologische Testung und symptomorientierte Förderung*“ dar, dass dennoch auch schon bei jüngeren Kin-

dem Beurteilungen bezüglich einzelner kognitiver und verhaltensneurologischer Fähigkeiten durchgeführt werden könnten [97].

Die deutsche Leitliniengruppe beurteilte die Mikrozephalie als nicht spezifisch für die FASD [95]. Dennoch könne sie im Zusammenhang mit anderen Auffälligkeiten auf das Vorliegen einer FASD hinweisen [95]. Astley unterstützte diese These, indem sie beschrieb, dass eine Mikrozephalie beim Vorliegen eines FAS-fazialen Phänotyps Rang 4 einen Hinweis auf eine schwere ZNS-Beeinträchtigung geben könne [16].

Im diagnostischen Prozess wurde auch mehrfach der Einsatz bildgebender Methoden in der Diagnostik der FASD diskutiert [154]. Die deutsche S3-Leitlinie sprach sich allerdings schließlich dagegen aus, weil mögliche Veränderungen nicht spezifisch genug wären [95]. Zusätzlich sind MRT-Untersuchungen kostenintensiv. Ein weiterer Grund ist, dass gerade kleine Kinder in vielen Fällen für eine solche Untersuchung sediert werden müssen.

Abschließend scheint in dieser Merkmalsgruppe noch ein hoher Forschungsbedarf zu bestehen, um die genauen Zusammenhänge zwischen einer Alkoholexposition und möglichen Veränderungen nachvollziehbar zu machen und in Zukunft ein oder mehrere charakteristische Verhaltensphänotypen identifizieren zu können. Durch solche Profile könnte zukünftig die Diagnostik erheblich erleichtert und in einem weiteren Schritt die Therapie verbessert werden [110].

Weitere Risikofaktoren für das Outcome der Patienten spielen im Zusammenhang mit den ZNS-Auffälligkeiten eine wesentliche Rolle [14, 16]. Auch in diesem Bereich sind durch weitere Forschung noch Wissenslücken zu schließen.

Die Erhebung der ZNS-Kriterien stellt sich allgemein als komplex und zeitaufwendig dar [97]. Ebenfalls muss weiterhin ein Umdenken bezüglich dieser Kriterien stattfinden, damit sich das Wissen verbreitet, dass die ZNS-Veränderungen auch stark ausgeprägt und vor allem alltagseinschränkend sein können, ohne dass das Syndrom äußerlich sichtbar wäre.

15.1.5 Untergruppen der FASD

Bei der Betrachtung der Untergruppen der FASD fällt die hohe Variabilität der Einteilungsmöglichkeiten auf (siehe Abbildung 19, S. 151). Es erfolgte eine Wandlung von einer einzigen Diagnose über viele verschiedene Untergruppen und in den zuletzt veröffentlichten Leitlinien wieder zu weniger Untergruppen [13, 34, 50, 143, 152, 160].

Sowohl die wechselnde Anzahl der verschiedenen Gruppen, als auch ihre Benennung inklusive der verwendeten Abkürzungen haben zu einer ausgeprägten Unklarheit und damit zu einer vermehrten Skepsis bezüglich der FASD-Diagnostik beigetragen.

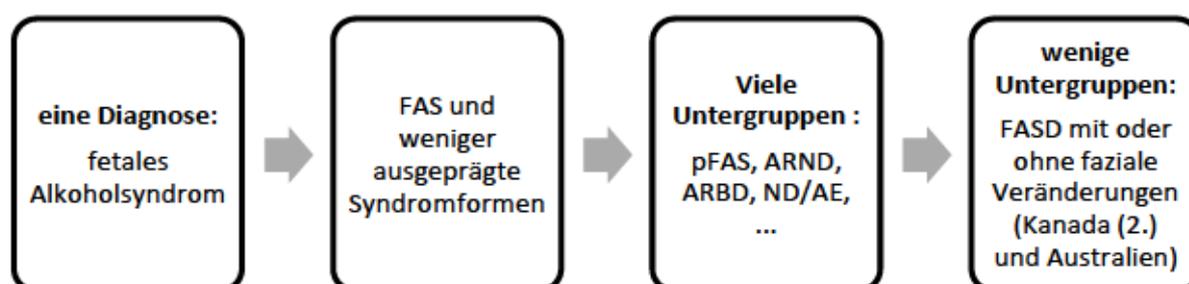


Abbildung 19 Historischer Verlauf der Einteilung der Untergruppen

Diese Einteilung hat sich, wie zuvor dargestellt, erst im Verlauf ausgebildet. In Kapitel 8 und 9 konnte gezeigt werden, dass das Verständnis für die vielfältigen Ausprägungen erst langsam entstand. Dieser Beobachtung wollten Wissenschaftler durch jeweils erweiterte Einteilungsformen gerecht werden.

Dass diese Entwicklung nachvollziehbar, aber nicht unbedingt hilfreich war, beschrieb auch Feldmann in seinem Artikel „*Weiterentwicklung der FASD-Diagnostik: Welchen Weg weisen aktuelle Studien?*“ [63]. Zusätzlich wies er darauf hin, dass sich die Diagnostik auch heute durch die vorhandene Einteilung hauptsächlich auf die physischen Symptome beziehe [63]. Der Fokus läge dabei weiterhin auf dem FAS, weil die anderen Gruppen jeweils im Verhältnis zu diesem betrachtet würden [63].

Aus dieser Beobachtung heraus stellen sich die Fragen, ob eine Einteilung in viele verschiedene Untergruppen überhaupt sinnvoll ist und wie eine erwünschte Fokusverschiebung auf die ZNS-Kriterien stattfinden kann. Dass eine frühzeitige Diagnostik anzustreben ist, konnte in Kapitel 7.2 dargestellt werden. Um diesem Ziel gerecht zu werden, sollten möglichst alle Betroffenen zutreffend erfasst werden.

Im Folgenden werden einige relevante Aspekte verschiedener Untergruppen in Bezug auf diese Fragestellungen erläutert.

FAS: Das FAS stellt die Gruppe mit den sichtbarsten Veränderungen dar. Clarren beschrieb die Kombination der Symptome als diagnostischen Phänotyp dieser Gruppe [45]. In Bezug darauf erscheint es notwendig, darüber aufzuklären, dass sie nur einen geringen Anteil aller Betroffenen beinhaltet. Keinesfalls umfasst diese Gruppe ausschließlich die Menschen mit den stärksten Einschränkungen.

In diesem Zusammenhang kann auch der Begriff „*Vollbild*“, der häufig in der Literatur synonym für FAS verwendet wird [95, 154], kritisiert werden. Die Verwendung dieses Begriffs könnte ebenfalls dazu beitragen, die anderen Untergruppen als weniger schwerwiegend anzusehen. Aber das Vorliegen eines *Nicht-„Vollbildes“* sollte nicht die Annahme hervorrufen, dass die Betroffenen auch im Alltag weniger beeinträchtigt seien.

pFAS: Im Gegensatz zum FAS gilt für das pFAS häufig die Annahme, dass die Veränderungen weniger gravierend seien. Dabei bezieht sich der Zusatz „*partiell*“ vor allem auf die äußerlich sichtbaren Veränderungen und damit auf diejenigen, die im Alltag weniger Relevanz haben. Clarren beschrieb, dass die ZNS-Veränderungen jedoch vergleichbar mit denen beim FAS wären [45]. Dennoch sei beim pFAS die Wahrscheinlichkeit geringer als beim FAS, dass Alkohol den einzigen ätiologischen Faktor für die Veränderungen darstellt [45].

ARND und ND/AE, SE/AE: Diese Untergruppen beschreiben einen ähnlichen Zustand. Ihnen ist gemein, dass die physischen Auffälligkeiten kaum oder gar nicht vorhanden sind, sich aber gravierende ZNS-Veränderungen nachweisen lassen [13, 95]. Astley sprach sich zusätzlich dafür aus, die ZNS-Veränderungen in schwer (SE/AE) und moderat (ND/AE) zu unterteilen, um so das gesamte Spektrum an Ver-

änderungen abdecken zu können [16]. Die moderaten Auffälligkeiten wären dabei am häufigsten zu finden [16].

Insgesamt beziehen sich die verschiedenen Benennungen aber auf die Fragestellung, inwieweit der Zusammenhang zwischen einer erfolgten Alkoholexposition und ZNS-Veränderungen hergestellt werden kann und soll. Die Bezeichnung ARND impliziert, dass der Alkohol in einem Zusammenhang mit nachgewiesenen neurokognitiven Veränderungen steht (= „*alcohol related*“). Astley hingegen wies lediglich darauf hin, dass sowohl eine Alkoholexposition erfolgte, als auch, dass FASD-typische ZNS-Veränderungen vorliegen [16]. Nicht alle Betroffenen, die eine ND/AE-Diagnose erhalten, haben auch eine FASD, aber alle die eine FASD haben, haben Veränderungen, die durch eine Alkoholexposition ausgelöst wurden [16].

Die Kritik an der Wahl des Begriffs ARND scheint im Hinblick auf den bisher nicht nachzuweisenden Kausalzusammenhang berechtigt, bis entweder tatsächlich ein pathognomonisches Profil für die ZNS-Veränderungen oder ein Nachweismarker für den durch Alkohol ausgelösten Schaden entdeckt werden kann.

ND-PAE: Die ND-PAE-Diagnose im DSM-V-System bietet gleichzeitig die Möglichkeit, eine FAS- oder pFAS-Diagnose zu ergänzen [83]. Diese Methode erscheint sinnvoll, birgt aber wiederum das Risiko, dass eine ND-PAE-Diagnose ohne (p)FAS als „weniger gravierend“ bewertet wird, obwohl allein durch die Diagnose keine Aussage über die Alltagsrelevanz im Einzelfall getroffen werden kann.

Der Aspekt der gleichzeitigen Diagnosestellung erinnert an den Vorschlag aus den IOM-Kriterien, in dem sowohl die Stellung einer ARND- als auch einer ARBD-Diagnose gleichzeitig möglich war [160]. Diese Vorschläge versuchen, die neurokognitiven Einschränkungen von den physischen zu trennen.

FASD: Zusätzlich kann die Verwendung von FASD als diagnostischer Begriff diskutiert werden. Erstmals wurde in den neuesten Leitlinien aus Kanada und Australien die Verwendung des Begriffs FASD in einem diagnostischen Sinne eingeführt [34, 50]. Doch auch diese Einteilung wählt wieder die charakteristischen fazialen Veränderungen als Unterscheidungsmerkmal zwischen den Gruppen und könnte dadurch wiederum die Annahme unterstützen, dass die Gruppe mit Ausprägungen in diesem Bereich insgesamt die gravierenderen Fälle beinhaltet.

Auch auf die Wahl der Verwendung dieses Begriffs könnte die zuvor benannte Kritik von Astley zutreffen [16]. Der Begriff FASD könnte ebenfalls implizieren, dass das Vorliegen eines entstandenen Schadens durch eine intrauterine Alkoholexposition hervorgerufen wurde. Dieser Zusammenhang zwischen der Exposition und dem tatsächlichen Grund für Veränderungen erscheint aber, wie zuvor erläutert, nicht in allen Fällen ausreichend belegbar zu sein.

Wie anhand der Studie von Coles et al., aber auch anhand der Untersuchung von Astley (siehe Kap. 11) gezeigt werden konnte, unterscheiden sich die aktuellen diagnostischen Systeme in ihren Ergebnissen zum Teil gravierend [20, 48]. Deshalb stellt sich insgesamt die Frage, ob es nicht das Ziel sein sollte, überhaupt eine Diagnose zu stellen, um eine Förderung und Unterstützung einleiten zu können. Die Zuordnung zu einer Untergruppe könnte diesem Ablauf im Wege stehen oder nachrangig erscheinen.

Andererseits orientiert sich die aktuelle Einteilung vor allem an den messbaren Veränderungen, die die Betroffenen aufweisen. Diese Einteilung ermöglicht zwar nicht in jedem Einzelfall eine Aussage über die tatsächliche individuelle Beeinträchtigung, kann aber trotzdem dazu führen, Hinweise auf Schwerpunkte notwendiger Förderung und Unterstützung zu geben. Aktuell existieren keine einheitlichen Therapieschemata für die einzelnen Untergruppen [95]. Bei dem breiten Spektrum von insbesondere den möglichen ZNS-Veränderungen bleibt fraglich, ob es überhaupt möglich ist, solche zu entwickeln. Gleichwohl erscheint es dennoch sinnvoll, anhand einer Einteilung in unterschiedliche Gruppen einen Hinweis auf Förderschwerpunkte zu geben.

Die tatsächliche Abgrenzung der einzelnen Gruppen voneinander wird in den unterschiedlichen Systemen keineswegs einheitlich vollzogen. Einerseits geht es dabei um die Abgrenzung aller Untergruppen gegenüber Personen, die keine FASD haben und andererseits um die Abgrenzung der einzelnen Gruppen voneinander. Dabei ist entscheidend, wie eng oder weit die Kriterien gefasst werden sollen. Weiter gefasste Kriterien erhöhen möglicherweise das Risiko von falsch-positiven Diagnosen, während enge Kriterien eventuell nicht alle Fälle einschließen. In Zukunft wäre es von Vorteil, wenn eine Einigung auf ein Set diagnostischer Kriterien erfolgen könnte, das

dann regelmäßig validiert und angepasst werden kann, sodass letztendlich möglichst viele Betroffene zutreffend erfasst werden.

Es fällt zusätzlich auf, dass sich alle Benennungen im Rahmen der FASD auf mögliche ätiologische Zusammenhänge zwischen einer Alkoholexposition und gleichzeitig nachzuweisenden Veränderungen beziehen. Eine drastische Möglichkeit, diese Problematik zu umgehen und zu verhindern, dass FAS allein durch den Namen weiterhin die meiste Aufmerksamkeit bekommt, wäre allen Gruppen neue Namen zu geben, die ohne diesen ätiologischen Hinweis auskommen. Bei so einer Umstrukturierung sollte wiederum darauf geachtet werden, keine Rangordnung herzustellen, also beispielsweise keine Zahlen zu verwenden. Der Nachteil einer solchen Benennung wäre, dass zum einen die Unklarheit bezüglich des Themas allgemein gefördert würde und zum anderen nicht direkt ersichtlich wäre, um was für ein Syndrom es sich handelt.

Die Benennung und Einteilung der Untergruppen spiegelt die hohe Variabilität und die damit eng verbundene Komplexität der möglichen Ausprägungen der FASD wider. Die Schwierigkeiten der Einteilung werden sich allerdings nur langsam überwinden lassen, wenn nicht das Bewusstsein gesteigert wird, dass 1. FAS nicht die häufigste und damit bedeutendste Gruppe ist [95, 154], 2. die Hilfe und Unterstützung der Betroffenen sich nach deren Einschränkungen richten [16] und 3. die Alkoholexposition gerade bei den weniger sichtbaren Gruppen nicht als einziger Auslöser für Auffälligkeiten angesehen werden sollte [16, 117].

Zukünftig ist eine Einigung auf allgemeingültige Kriterien anzustreben. Dadurch könnte die allgemeine Unklarheit bezüglich der verschiedenen Gruppen erheblich reduziert werden. Dieser Kompromiss sollte seinen Schwerpunkt auf die neurokognitiven und emotionalen Veränderungen legen und, wenn möglich, durch die Benennung verschiedener Gruppen dafür sorgen, dass nicht die Kategorien ohne physische Auffälligkeiten als „weniger schwerwiegend“ angesehen werden.

15.1.6 Darstellungsform – Beispiel eines neuen Algorithmus

In Kapitel 6.3.2 wurde erläutert, dass die Darstellungsform eines Diagnosesystems ebenfalls zu den variablen Parametern zählt. In Bezug auf die FASD ist zu bemerken, dass zurzeit in Deutschland kein Algorithmus existiert, der die Diagnosen FAS, pFAS und ARND in einem einzigen Schaubild vereint. Um den diagnostischen Prozess dieser Untergruppen effektiv zu unterstützen und zu erleichtern, wurde im Rahmen dieser Arbeit ein neuer Algorithmus entwickelt, der diese drei Diagnosen beinhaltet (siehe Abbildung 20, S. 157).

Dieser Algorithmus ist als Beitrag zu einer strukturierten Versorgung und Diagnostik der FASD zu verstehen und stellt den Inhalt der aktuellen deutschen S3-Leitlinie lediglich in einer anderen Form dar.

Für den Algorithmus wird ein Entscheidungsbaum verwendet, der jeweils unterschiedliche mögliche Kriterien als Antworten und damit verschiedene Wege bietet. Je eine Farbe zeigt alle möglichen Wege, die zu einer bestimmten Diagnose führen (FAS = grün, pFAS = blau, ARND = rot).

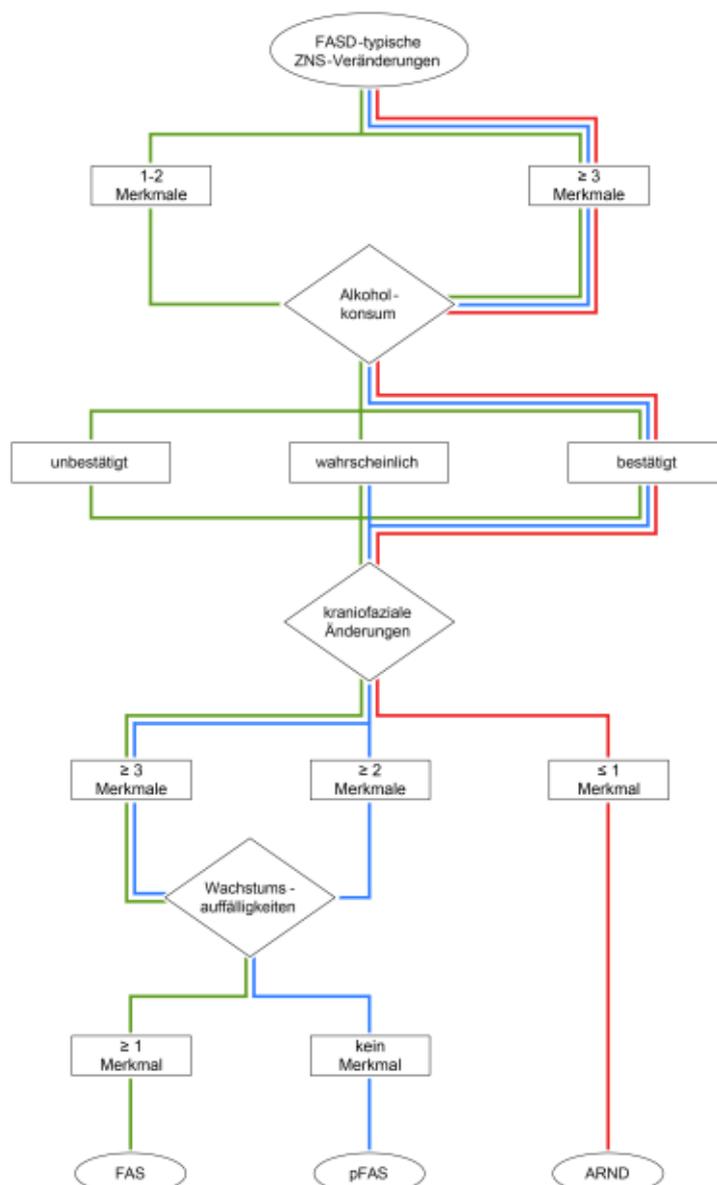
Zu Beginn der Konzipierung des Algorithmus stellte sich die Frage, in welcher Reihenfolge die Kriterien aufgeführt werden sollten. Da sich im Laufe der FASD-Forschung herausgestellt hatte, wie relevant die ZNS-Veränderungen sind, stehen sie in diesem Schaubild am Anfang. Allerdings gilt dann als Voraussetzung, dass jemand ZNS-Auffälligkeiten überhaupt als FASD-typisch erkennt. Die Problematik der Wissenslücken wurde bereits in Kapitel 13.1 erläutert.

Denkbar wäre die Nutzung dieses Algorithmus für Personen, die geschult darin sind, zwischen ZNS-Veränderungen und einer FASD einen Zusammenhang zu sehen und diesen dann mit Hilfe des Algorithmus überprüfen können. Notwendiges Zusatzwissen stellt also eine Grundvoraussetzung für die Nutzung des Algorithmus dar.

Limitierend kann bei dieser Wahl der Reihenfolge das Alter der betroffenen Kinder sein. Sofern noch keine aussagekräftigen ZNS-Testungen durchgeführt werden können, ist die Nutzung eingeschränkt. Diese Limitierung bezieht sich aber nicht ausschließlich auf den hier entwickelten Algorithmus, sondern stellt eine generelle Schwierigkeit dar. Wie bereits mehrfach zuvor erläutert, kann auch der Nachweis der Alkoholexposition in vielen Fällen eine große Herausforderung sein.

Algorithmus zur FASD-Diagnostik

Diagnostik der Untergruppen: FAS, pFAS und ARND

**FASD-Diagnostik**

1 FASD-typische ZNS-Veränderungen: Globale Intelligenzminderung ≥ 2 Standardabweichungen bzw. globale Entwicklungsverzögerung bei Kindern ≤ 2 Jahre; Epilepsie; Mikrozephalie ≤ 10 . Perzentile; Leistung ≥ 2 Standardabweichungen unter der Norm in den Bereichen: Sprache, Fein-/ Graphomotorik oder grobmotorische Koordination, räumlich-visuelle Wahrnehmung oder räumlich konstruktive Fähigkeiten, Lern- oder Merkfähigkeit, exekutive Funktionen, Rechenfertigkeiten, Aufmerksamkeit, soziale Fertigkeiten oder Verhalten

2 Alkoholkonsum: wahrscheinlich: mündliche oder schriftliche Angabe durch Fremdanamnese

3 kraniofaziale Veränderungen: kurze Lidspalte (≤ 3 . Perzentile); verstrichenes Philtrum (Rang 4 / 5, Lip-Philtrum-Guide, Astley 2004); schmale Oberlippe (Rang 4 / 5, Lip-Philtrum-Guide)

4 Wachstumsauffälligkeiten: Geburts- oder Körpergewicht ≤ 10 . Perzentile; Geburts- oder Körperlänge ≤ 10 . Perzentile; BMI ≤ 10 . Perzentile (jeweils adaptiert an Gestationsalter, Alter, Geschlecht, dokumentiert zu einem beliebigen Zeitpunkt, nach Ausschluss anderer Ursachen)

Abbildung 20 Algorithmus zur FASD-Diagnostik

15.2 Ergänzende Maßnahmen zur Förderung der FASD-Diagnostik

Wie bereits in Kapitel 13 erläutert, bestehen neben der komplexen Gestaltung eines Diagnosesystems noch weitere Herausforderungen, die letztendlich eine Diagnosestellung erschweren können.

15.2.1 Erweiterung des Kenntnisstands

Ein wesentlicher Aspekt dabei ist der zum Teil mangelnde Kenntnisstand bei Fachpersonal (siehe Kap. 13.1) und in der Allgemeinbevölkerung und die diesbezüglich ebenfalls relevante unzureichende Darstellung der Information über FASD in allgemeingültigen Internetquellen (siehe Kap. 14.1). Aus dem lückenhaften Wissen resultiert zusätzlich eine erschwerte Kommunikation über das Thema FASD. Dies bewirkt, dass verschiedene Berufsgruppen, die mit FASD in Berührung kommen, oder Privatpersonen keinen ausreichenden Austausch führen und möglicherweise Betroffene nicht adäquat unterstützt werden können.

Das fehlende Wissen wiederum trägt in hohem Maße zu Fehleinschätzungen und Vorurteilen bezüglich des Themas FASD bei (siehe Kap. 13.2), wodurch erneut deutlich wird, wie wichtig die Aufklärungsarbeit in diesem Kontext ist.

Letztendlich müssen aber auch die Fragen gestellt werden, welche Gruppe wie viel Wissen über FASD benötigt und welche Gruppe überhaupt mit der Diagnostik beauftragt sein soll. Sind beispielsweise nur FASD-Spezialisten für die Diagnostik zuständig, müssen diese über das größte Wissen bezüglich der FASD verfügen. Dennoch sollten auch andere Gruppen ein ausreichendes Basiswissen haben, das ihnen die Möglichkeit bietet, selbst den Verdacht auf eine FASD zu äußern und die Betroffenen an Spezialisten zu überweisen. Neben dem Wissen über diagnostische Aspekte der FASD ist auch Wissen bezüglich einer möglichen Prävention oder Förderung und Therapie in verschiedenen Bereichen erforderlich, das sich wiederum von spezifischem diagnostischem Wissen unterscheiden kann.

15.2.2 Einführung von Screening-Untersuchungen

Auch die Einführung von Screening-Untersuchungen, wie in Kapitel 14.1 erwähnt, könnte dazu beitragen, die FASD-Diagnostik positiv zu beeinflussen. Beispielsweise könnte hierfür ein FASD-Screening an eine oder mehrere U-Untersuchungen ange-

geschlossen werden. Bei einem positiven Screening-Ergebnis würde dann eine weiterführende Diagnostik erfolgen. Dieser Vorschlag wurde bereits im Entstehungsprozess der FASD-Leitlinie erwähnt [90].

Ein Nebeneffekt solcher Screening-Untersuchungen wäre wiederum die zusätzlich gesteigerte Aufmerksamkeit auf das Thema FASD – sowohl auf der Seite des Fachpersonals als auch auf der Seite der Familien. Eine solche erwünschte Aufmerksamkeitssteigerung sollte zusätzlich durch Förderung der Aus- und Weiterbildung von Fachpersonal (z. B. Hebammen, Sozialarbeiter, Ärzte, Psychologen) erreicht werden [97].

15.2.3 Einsatz technischer Hilfsmittel

Eine weitere Möglichkeit zur Unterstützung der Diagnostik wäre der Einsatz technischer Hilfsmittel. Wie in Kapitel 14.2 erläutert, existieren bereits Apps, die einen Beitrag zu einer verbesserten Diagnostik leisten sollen. Es wäre denkbar eine Diagnostik-App zu etablieren, die Informationen bereitstellt, Tests zur Erkennung verschiedener Auffälligkeiten beinhaltet und die Kontaktvermittlung z. B. zu Spezialisten erleichtert. Allgemein stellt sich bei der Planung einer App die Frage, wer der Nutzer sein soll: die Allgemeinbevölkerung, Fachpersonal ohne Spezialisierung auf FASD oder FASD-Spezialisten selbst.

Zusätzlich wäre es beispielsweise möglich, ein System zu programmieren, in dem der Nutzer selbst auswählen kann, welches Diagnosekriterium am Anfang eines diagnostischen Algorithmus stehen sollte. So könnte jeder Nutzer ganz individuell sowohl die bereits erhobenen Befunde auswerten als auch auf weitere zu erhebende hingewiesen werden.

15.2.4 Spezifische Datenerhebung

Im Sinne der problemorientierten Anpassung der Diagnostik können spezifische Fragestellungen formuliert werden. Durch eine darauffolgende Datenerhebung und die Analyse der Ergebnisse ist es möglich, dass neue Erkenntnisse zu einer Optimierung des diagnostischen Prozesses beitragen.

Beispielsweise könnte die spezifische Forschung an zuverlässigen Markern zum Nachweis einer intrauterinen Alkoholexposition vorangetrieben werden. Welche we-

sentliche Rolle ein solcher Marker spielen kann, wird in Kapitel 12.3 und 15.1.1 erläutert. Ebenso denkbar wäre die Forschung an einem Marker, der den tatsächlich durch eine Alkoholexposition entstandenen Schaden auf einer molekularen Ebene nachweisen kann, um so einen Kausalzusammenhang zwischen dem erfolgten Konsum und einem Schaden herstellen zu können.

Des Weiteren wäre es hilfreich, das Verständnis über die genauen Zusammenhänge einer Alkoholexposition und FASD-typischen Auffälligkeiten in Verbindung mit anderen Risikofaktoren zu vergrößern [14, 117]. Welche Faktoren sorgen dafür, dass Kinder trotz vergleichbarer Alkoholmengen verschiedene Ausprägungen aufweisen? Ein gesteigertes Verständnis in diesem Bereich könnte zu präziseren Empfehlungen bezüglich des Alkoholkonsums in der Schwangerschaft führen.

Ein weiterer Forschungsansatz befasst sich mit der Entwicklung eines FASD-typischen verhaltensneurologischen Profils, wie bereits in Kapitel 15.1.4 erwähnt wurde.

Landgraf et al. regten außerdem an, dass Studien zur Evaluation diagnostischer Instrumente in Zukunft vermehrt durchgeführt werden sollten [97]. Mithilfe explizit formulierter Fragestellungen kann so die Wertigkeit des deutschen oder anderer Diagnosesysteme validiert werden.

Aktuell ist bei der Interpretation von Studienergebnissen zum Thema FASD häufig relevant, zu beachten, welches Diagnosesystem zugrundeliegend verwendet wurde. Da diese in vielen Fällen variieren und es keinen Goldstandard gibt, der zum Abgleich verwendet werden kann, ist die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen häufig zusätzlich limitiert [135]. Ein weiteres Problem in diesem Bereich besteht darin, dass diagnostische Kriterien häufig nur an bereits diagnostizierten Kindern validiert werden [95].

Der Bereich *spezifische Datenerhebung* bietet im Rahmen der FASD-Diagnostik vielfältige Möglichkeiten der Weiterentwicklung.

15.3 Zwischenergebnis – Wesentliche Aspekte der zentralen Fragestellung

In diesem Abschnitt erfolgt die Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Diskussion der zentralen Fragestellung.

Um eine mögliche Optimierung der Diagnostik zu erreichen, wurden im Verlauf dieser Arbeit verschiedene variable Parameter identifiziert, die im Einzelnen als Ansatzpunkte zur Veränderung überprüft wurden. Hierbei handelt es sich um die Parameter *Merkmale* (Alkoholkonsum, faziale Auffälligkeiten, Wachstumsveränderungen, ZNS-Veränderungen), *Untergruppen* (Einteilung, Benennung, Aufnahme in Klassifikationssysteme) und schließlich die *Darstellungsform* der Leitlinie.

Für das Merkmal „Alkoholkonsum“ stellt die Suche nach geeigneten Nachweismarkern einen wesentlichen Bestandteil zukünftiger Forschung dar, da es auch weiterhin schwierig erscheint, diesen Parameter einzig durch eine anamnestiche Befragung zutreffend einschätzen zu können [95]. Auch der Kausalzusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum in der Schwangerschaft und möglichen Veränderungen in verschiedenen Merkmalsgruppen beim Kind oder sogar in Bezug auf epigenetische Veränderungen zeigt sich noch als unzureichend definierbar und als Gegenstand aktueller Forschung [2, 16, 63].

Die detaillierte Auseinandersetzung mit den Merkmalen der kraniofazialen und den Wachstumsveränderungen verdeutlicht, dass diese zu Beginn des historischen Prozesses eine wesentliche Rolle spielten, aktuell aber im Gegensatz zu den ZNS-Veränderungen an Relevanz verloren haben. Ein Aspekt dieser Wandlung besteht darin, dass zwar die kraniofazialen und die das Wachstum betreffenden Veränderungen wesentlich sichtbar sind, jedoch im Vergleich zu den ZNS-Veränderungen eher eine untergeordnete Rolle im Alltag der Betroffenen spielen [154]. Aufgrund der weitreichenden Alltagsrelevanz der neurokognitiven Auffälligkeiten sollte zukünftig eine zunehmende Fokusverschiebung angestrebt werden [97]. Trotz einer wachsenden Beachtung dieser Veränderungen ist es bisher nicht gelungen, ein pathognomonisches neuropsychiatrisches Profil zu erstellen, das wiederum die Diagnostik unterstützen könnte [97, 110]. Erschwerend kommen jedoch auch in dieser Merkmalsgruppe die altersbedingten Veränderungen der Ausprägungen sowie die erhebliche Komplexität und der Zeitaufwand, die für die Erhebung dieser Merkmale notwendig sind,

hinzu [15, 97]. Ein Versuch, die Aufmerksamkeit auf die Gruppe der ZNS-Veränderungen zu lenken, ist die Aufnahme von alkoholbedingten Veränderungen in das DSM-V [145].

Ergänzend spiegelt auch die Betrachtung der vielfältigen Einteilung der verschiedenen FASD-Untergruppen in den verschiedenen Diagnosesystemen die erhebliche Menge an offenen Fragestellungen wider. Eine zukünftige Anpassung dieses Parameters kann letztendlich zu einer verbesserten Diagnostik beitragen, da auch durch die Benennung und Einteilung der einzelnen Untergruppen ein Fokus auf verschiedene Merkmalsgruppen gelegt werden kann. Eine weitere Möglichkeit zur Förderung der Diagnostik könnte schließlich die Einigung auf allgemeingültige Kriterien sein.

Die Diskussion der wesentlichen Fragestellung zeigte, dass nicht alleine die Beurteilung einzelner Merkmale und die Benennung der Untergruppen einen Einfluss auf eine zielführende Diagnostik haben. Auch eine nachvollziehbare Darstellung der entsprechenden Diagnosesysteme kann eine positive Auswirkung auf die Diagnostik mit sich bringen. Weitere ergänzende Maßnahmen zur Förderung der Diagnostik könnten die Erweiterung des Kenntnisstands und des Bewusstseins bezüglich des Themas FASD oder die Einführung von Screening-Methoden oder technischen Hilfsmitteln sein [97]. Auch die konkrete Definition offener Fragestellungen und einer anschließenden lösungsorientierten wissenschaftlichen Datenerhebung könnten abschließend zu einer optimierten Diagnostik beitragen [14, 117]. Als übergeordnete Limitierung in Bezug auf die Forschung zum Thema FASD-Diagnostik sollte jedoch weiterhin beachtet werden, dass die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse in Bezug auf das Fehlen eines zugrunde liegenden Goldstandards zur Diagnostik zum Teil erheblich eingeschränkt ist [135].

Insgesamt wurde durch die Diskussion der wesentlichen Fragestellung deutlich, dass verschiedene konkrete Ansatzpunkte zur Optimierung bestehen, diese jedoch andererseits zum Teil in erheblichem Maße durch weiterhin bestehende offene Fragestellungen limitiert werden.

16 Ergebnisse dieser Dissertation und Perspektiven der FASD-Diagnostik

“If children with FASD are not recognised or diagnosed, treatment may be inappropriate and prevention impossible. If we actively search for these children, they will be found.”⁴

Um eine Optimierung der Diagnostik zu erreichen, war es notwendig, eine Analyse der historischen und aktuellen Ergebnisse und Prozesse rund um die FASD durchzuführen. Es zeigte sich, dass trotz der Komplexität und der weiterhin bestehenden offenen Fragen das Detailwissen bezüglich der FASD seit den erstmaligen Beschreibungen Mitte des 20. Jahrhunderts wesentlich erweitert werden konnte.

Damit die Diagnostik auch zukünftig positiv beeinflusst werden kann, war es zunächst ein wesentlicher Schritt, die Notwendigkeit einer Diagnosestellung zu erkennen und sich anschließend auf die Hauptziele der Diagnostik zurückzubedenken. Als solche wurden die zutreffende Identifikation von Betroffenen und die dadurch mögliche Unterstützung und Förderung für diese und ihre Familien benannt.

Eine solche Unterstützung scheint insbesondere bei Kindern und Familien notwendig, bei denen Veränderungen im Bereich der entwicklungsneurologischen und kognitiven Kriterien auftreten, die dann mit erheblichen Auswirkungen auf das Alltagsleben verbunden sind. Die untersuchten Leitlinien legen ihren Fokus jedoch auch weiterhin hauptsächlich auf die äußerlichen Veränderungen, obwohl diese deutlich seltener auftreten. Auch heute wird in vielen Fällen die FASD auf das FAS und damit auf einen geringen Anteil der gesamten Alkoholspektrumstörungen reduziert [28]. In Zukunft sind in diesem Bereich eine Wandlung und ein Umdenken zu einer Fokusverschiebung auf die ZNS-Kriterien anzustreben. Das bedeutet gleichzeitig, dass den fazialen Ausprägungen vermehrt eine „Türöffner“-Funktion im Sinne eines wesentlichen Beitrags zur Diagnostik mit aktuell im Vergleich zu den ZNS-Veränderungen sinkender Relevanz zugesprochen werden sollte.

Eine weitere Möglichkeit zur Optimierung der Diagnostik wäre eine zukünftige Einigung auf allgemeingültige Diagnosekriterien, die einen hohen Qualitätsstandard sichern und international verwendet werden. Auf diese Weise könnten die großen Un-

⁴ - Chudley, A. E., „Fetal alcohol spectrum disorder: counting – the invisible – mission impossible?“, Arch Dis Child, September 2008, Vol. 93, No. 9, S. 721 Chudley, 2008

klarheiten bezüglich der Begrifflichkeiten und damit der Diagnostik insgesamt reduziert werden. Ob dabei bisher bestehende Einteilungsformen und Benennungen der Untergruppen übernommen werden sollten, müsste im Einzelnen geprüft werden. Insgesamt sollte jedoch die Kompromissfindung im Vordergrund stehen.

Für die Konzipierung solcher allgemeingültiger Kriterien wäre es von Vorteil, wenn es im Sinne der spezifischen Datenerhebung gelingen könnte, zuverlässige Nachweismarker für den Alkoholkonsum oder einen alkoholbedingten Schaden zu identifizieren, um so auch die Fragestellung der Kausalität zwischen dem Alkoholkonsum der Mutter während der Schwangerschaft und vermeintlich dadurch entstandenen Auffälligkeiten der Kinder zutreffender einschätzen zu können. Auch das Verständnis in Bezug auf die Zusammenhänge zwischen einer Alkoholexposition und weiteren Risikofaktoren der Entstehung einer FASD, kann noch erweitert werden. Ebenso stellt die Forschung im Bereich der Suche nach einem oder mehreren FASD-typischen Verhaltensphänotypen einen wesentlichen Aspekt dar.

Ergänzend dazu sollten verschiedene Maßnahmen eingeleitet werden, um die Diagnostik auch abgesehen von einem praktikablen Diagnosesystem positiv zu beeinflussen. Zu diesen Maßnahmen gehören die Förderung von Prävention und Aufklärungsarbeit und damit die Steigerung der Aufmerksamkeit auf das Thema FASD. Außerdem muss die Wissensvermittlung vorangetrieben werden, ebenso wie eine Steigerung der Vergleichbarkeit von Forschungsergebnissen, um langfristig die FASD-Inzidenz zu senken und die bestehenden Unklarheiten und die Skepsis bezüglich der Diagnostik reduzieren zu können.

Durch die Einigung auf allgemeingültige Kriterien sollte zusätzlich die Zahl der richtig-positiven Diagnosen gesteigert werden können, die wiederum zu einer verbesserten Forschung mit einem Fokus auf die Therapie und Prävention führen könnten. Letztendlich ist es dann möglich, dass alle in diesem Prozess gewonnenen Erkenntnisse erneut zu der Verbesserung der Diagnostik beitragen.

Ein optimaler Weg der zukünftigen Diagnostik könnte wie im folgenden Schema dargestellt verlaufen (siehe Abbildung 21, S. 165).

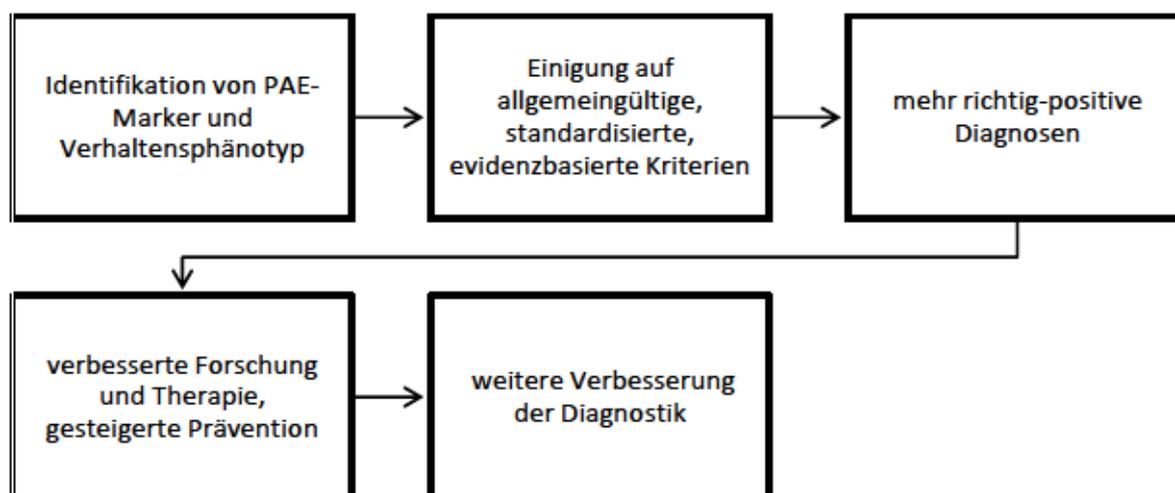


Abbildung 21 Mögliche zukünftige Entwicklung der FASD-Diagnostik

Die Optimierung des diagnostischen Prozesses kann jedoch im Verlauf auch auf Limitierungen stoßen.

Mit dem aktuellen Wissensstand bezüglich der FASD und im Speziellen der Diagnostik wird die Verbesserung dieser irgendwann an die Grenzen ihrer Möglichkeiten stoßen, weil es schwierig erscheint, bei weiterhin relevanten offenen Fragestellungen neue Erkenntnisse aus dem bereits bestehenden Wissen zu gewinnen.

Ebenso ist umstritten, wie im Einzelnen mit diesen bestehenden offenen Fragen und den sich dadurch ergebenden variablen Parametern umgegangen werden sollte. Auch individuelle Aspekte einzelner von FASD Betroffener und den gleichzeitigen Wunsch nach Typisierung und Einordnung in Einklang zu bringen, gestalten sich komplex. Zudem bleibt fraglich, ob es überhaupt gelingen kann, zuverlässige und in einem diagnostischen Kontext zu nutzende Marker zum Nachweis einer Alkoholexposition, eines Alkoholschadens oder von Verhaltensphänotypen zu identifizieren.

Ebenfalls kann nicht sicher davon ausgegangen werden, dass schließlich eine Einigung auf allgemeingültige Kriterien erzielt werden kann. Die Meinungen bezüglich diagnostischer Einzelheiten gehen in verschiedenen Bereichen deutlich auseinander. Zudem erschwert das Fehlen eines allgemeingültigen Goldstandards die Etablierung neuer allgemeingültiger Kriterien [48]. Auch sollte beachtet werden, dass eine Einigung auf ein einziges Diagnosesystem die zukünftige Diskussion bezüglich des

Themas FASD einschränken und dadurch einen diagnostischen Fortschritt in Zukunft reduzieren oder blockieren könnte.

Letztendlich kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Verbesserung der bereits vorhandenen Systeme oder die Entwicklung eines völlig neuen Diagnosesystems allein ausreichen, um den von FASD Betroffenen und ihrem Umfeld zu helfen. Die Diagnose ist für eine adäquate Behandlung ein essentieller Schritt, aber gerade im Hinblick auf die Primär- und Sekundärprävention sowie den Informationsstand bezüglich der FASD in der Gesellschaft und bei Fachpersonal kann sicherlich noch anderweitig eine Optimierung erreicht werden. In diesem Zusammenhang schränkt ebenfalls das fehlende Bewusstsein für die Gruppen ohne charakteristische faciale Ausprägungen die Diagnostik erheblich ein.

Trotz vorhandener Limitierungen und Schwierigkeiten bestehen insgesamt konkrete Ansätze zur Optimierung der FASD-Diagnostik. Abschließend ist die diagnostische Zukunft der FASD auch weiterhin als wandelbarer Prozess und internationale Aufgabe zu betrachten, deren Förderung in Verbindung mit einer gesteigerten Präventionsarbeit und Aufmerksamkeit auf das Thema vorangetrieben werden sollte.

17 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Vereinfachte Darstellung der Fragestellungen dieser Arbeit.....	15
Abbildung 2 Übersicht über die Gliederung / Arbeitsabschnitte dieser Arbeit.....	18
Abbildung 3 Darstellung Arbeitsabschnitt B.....	25
Abbildung 4 Darstellung Arbeitsabschnitt C1.....	26
Abbildung 5 Darstellung Arbeitsabschnitt C2.....	27
Abbildung 6 Darstellung Arbeitsabschnitt C3.....	29
Abbildung 7 Darstellung Arbeitsabschnitt D.....	29
Abbildung 8 Kraniofaziale Veränderungen, Löser - Alkoholembryopathie und Alkoholeffekte 1995 [48].....	31
Abbildung 9 Übersicht FASD-Einteilung.....	33
Abbildung 10 Ablauf der Diagnostik [42, 98].....	44
Abbildung 11 „Gin Lane“, Stahlstich um 1756 von William Hogarth (public domain).....	55
Abbildung 12 Beschreibung der Symptome des FAS von Jones und Smith, 1973 [50].....	58
Abbildung 13 Wissensverarbeitung FAS(D).....	59
Abbildung 14 Wissensverarbeitung bei FASD im Verlauf.....	70
Abbildung 15 Lip-Philtrum-Guide [5], mit Erlaubnis von Astley.....	78
Abbildung 16 Zusammensetzung der Leitliniengruppe [61].....	105
Abbildung 17 Bestimmung von Empfehlungsgraden durch Evidenzbewertung [9].....	108
Abbildung 18 Ähnlichkeiten verschiedener Diagnosesysteme (ohne CDC-Kriterien).....	121
Abbildung 19 Historischer Verlauf der Einteilung der Untergruppen.....	151
Abbildung 20 Algorithmus zur FASD-Diagnostik.....	157
Abbildung 21 Mögliche zukünftige Entwicklung der FASD-Diagnostik.....	165

18 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Beispiel: Recherche bei PubMed zum Thema "aktuelle Prävalenz von FAS(D) in Europa"	26
Tabelle 2 Einteilung nach Lemoine, 1968 [92, 101] und Vergleich mit der deutschen S3-Leitlinie [95].....	57
Tabelle 3 Diagnostische Kriterien nach Rosett, 1980 [98]	61
Tabelle 4 Klassifikation zur Diagnostik von Sokol und Clarren, 1989 [152]	62
Tabelle 5 Majewski - Beschreibung der Symptome [48]	66
Tabelle 6 Einteilung nach Majewski [106]	67
Tabelle 7 IOM-Kriterien, 1996 [111].....	75
Tabelle 8 4DDC, Code-Wert-Vergabe [13].....	77
Tabelle 9 Diagnostische Begriffe des 4DDC [13].....	80
Tabelle 10 CDC-Kriterien, 2004 [30]	84
Tabelle 11 Hoyme-Kriterien, 2005 [29]	88
Tabelle 12 Update der Hoyme-Kriterien, 2016 [48].....	91
Tabelle 13 Dokumentation von PAE, Hoyme-Kriterien, 2016 [48].....	92
Tabelle 14 Kanadische Leitlinie, 2005 [44].....	94
Tabelle 15 Update kanadische Leitlinie, 2015 [50].....	97
Tabelle 16 Vereinfachtes australisches Diagnosesystem [34]	99
Tabelle 17 Anwenderzielgruppen der Leitlinie [93]	105
Tabelle 18 Organisation der Leitlinienentwicklung [93]	106
Tabelle 19 S-Klassifikation [9, 120].....	108
Tabelle 20 Outcome-Kriterien der FAS-Leitlinie [93].....	110
Tabelle 21 Bestimmung des LoE für das Kriterium Wachstumsverzögerung anhand der Oxford-Klassifikation [93].....	112
Tabelle 22 Deutsche S3-Leitlinie, 2016 [95].....	116
Tabelle 23 Vergleich der Diagnosesysteme, Beispiele	119
Tabelle 24 Vereinfachte ND-PAE-Klassifikation im DSM-V [83, 145]	128

19 Literatur

1. Aase J M, Jones K L, Clarren S K (1995) Do we need the term "FAE"? *Pediatrics* 95: 428–430.
2. Abbott C W, Rohac D J, Bottom R T, Patadia S, Huffman K J (2018) Prenatal ethanol exposure and neocortical development. A transgenerational model of FASD. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)* 28: 2908–2921.
3. Abel E L (1984) *Fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects*. Plenum Press, New York.
4. Abel E L (1999) Was the fetal alcohol syndrome recognized by the Greeks and Romans? *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 34: 868–872.
5. Abel E L (2001) Gin Lane: Did Hogarth know about fetal alcohol syndrome? *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 36: 131–134.
6. Abel E L, Sokol R J (1986) Fetal alcohol syndrome is now leading cause of mental retardation. *Lancet (London, England)* 2: 1222.
7. AGREE Collaboration (2003) Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Quality and Safety in Health Care*; Februar 12(1): 18–23.
8. Alex K, Feldmann R (2012) Children and adolescents with fetal alcohol syndrome (FAS). Better social and emotional integration after early diagnosis. *Klinische Padiatrie* 224: 66–71.
9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinie, 1. Auflage (2012) Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html> (21.08.2018).
10. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) (2008) Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI), Fassung 2005 / 2006 + Domäne 8 (2008). <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung-2005-2006-domaene-8-2008.pdf> (21.08.2018).

11. ASOCIACIÓN VISUAL TEAF (2018). <https://visualteaf.com/en/campaigns/app-para-diagnostico-del-teaf/> (24.09.2018).
12. Association A P (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5®). American Psychiatric Publishing, Washington, D.C.
13. Astley S J (1997, 1999, 2004) Diagnostic guide for fetal alcohol spectrum disorders. The 4-digit diagnostic code, 3rd ed. University of Washington, Seattle.
14. Astley S J (2010) Profile of the first 1,400 patients receiving diagnostic evaluations for fetal alcohol spectrum disorder at the Washington State Fetal Alcohol Syndrome Diagnostic & Prevention Network. *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique* 17: e132-64.
15. Astley S J (2011) Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD). In: Adu-bato S A, Cohen D E (Hrsg.) Prenatal alcohol use and fetal alcohol spectrum disorders. Diagnosis, assessment and new directions in research and multimodal treatment. Bentham Science Publishers, Bentham ebooks, 3–29.
16. Astley S J (2013) Validation of the fetal alcohol spectrum disorder (FASD) 4-Digit Diagnostic Code. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la thérapie des populations et de la pharmacologie clinique* 20: e416-467.
17. Astley S J (2017) Letter to the editor regarding Coles, Gailey, Mülle, Kable, Lynch, and Jones (2016). A comparison among 5 methods for the clinical diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders. *Alcoholism, clinical and experimental research* 41: 216–218.
18. Astley S J, Bailey D, Talbot C, Clarren S K (2000) Fetal alcohol syndrome (FAS) primary prevention through FAS diagnosis: II. A comprehensive profile of 80 birth mothers of children with FAS. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 35: 509–519.
19. Astley S J, Bledsoe J M, Davies J K (2016) The essential role of growth deficiency in the diagnosis of fetal alcohol spectrum disorder. *Advances in Pediatric Research* 3:9.

20. Astley S J, Bledsoe J M, Davies J K, Thome J C (2017) Comparison of the FASD 4-Digit Code and Hoyme et al. 2016 FASD diagnostic guidelines. *Advances in Pediatric Research* 4:13.
21. Astley S J, Clarren S K (1996) A case definition and photographic screening tool for the facial phenotype of fetal alcohol syndrome. *The Journal of pediatrics* 129: 33–41.
22. Astley S J, Clarren S K (2000) Diagnosing the full spectrum of fetal alcohol-exposed individuals: introducing the 4-digit diagnostic code. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 35: 400–410.
23. Astley S J, Richards T, Aylward E H, Olson H C, Kerns K, Brooks A, Coggins T E, Davies J, Dorn S, Gendler B, Jirikowic T, Kraegel P, Maravilla K (2009) Magnetic resonance spectroscopy outcomes from a comprehensive magnetic resonance study of children with fetal alcohol spectrum disorders. *Magnetic resonance imaging* 27: 760–778.
24. Autti-Rämö I, Fagerlund A, Ervalahti N, Loimu L, Korkman M, Hoyme H E (2006) Fetal alcohol spectrum disorders in Finland: clinical delineation of 77 older children and adolescents. *American journal of medical genetics. Part A* 140: 137–143.
25. Bager H, Christensen L P, Husby S, Bjerregaard L (2017) Biomarkers for the detection of prenatal alcohol exposure: a review. *Alcoholism, clinical and experimental research* 41: 251–261.
26. Bell S H, Stade B, Reynolds J N, Rasmussen C, Andrew G, Hwang P A, Carlen P L (2010) The remarkably high prevalence of epilepsy and seizure history in fetal alcohol spectrum disorders. *Alcoholism, clinical and experimental research* 34: 1084–1089.
27. Bergmann R L, Richter R, Milto C, Michel B, Dudenhausen J W (2006) Epidemiologie des Alkoholkonsums in der Schwangerschaft. In: Bergmann R L, Spohr H L, Dudenhausen J W (Hrsg.) *Alkohol in der Schwangerschaft. Häufigkeit und Folgen*, 1. Aufl. Urban & Vogel, München.
28. Bergmann R L, Spohr H L, Dudenhausen J W (Hrsg.) (2006) *Alkohol in der Schwangerschaft. Häufigkeit und Folgen*, 1. Aufl. Urban & Vogel, München.

29. Berking M, Rief W (2012) *Klinische Psychologie und Psychotherapie für Bachelor*. Band I: Grundlagen und Störungswissen Lesen, Hören, Lernen im Web. Springer, Berlin, Heidelberg.
30. Bertrand J, Floyd RL, Weber MK, O'Connor M, Riley EP, Johnson KA, Cohen DE (2004) *Fetal alcohol syndrome: guidelines for referral and diagnosis*. National Task Force on FAS/FAE, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta.
31. Beyers N, Moosa A (1978) The fetal alcohol syndrome. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 54: 575–578.
32. Bhatara V, Loudenberg R, Ellis R (2006) Association of attention deficit hyperactivity disorder and gestational alcohol exposure: an exploratory study. *Journal of attention disorders* 9: 515–522.
33. Bierich J R, Majewski F, Michaelis R, Tillner I (1976) Über das embryo-fetale Alkoholsyndrom. *European Journal of Pediatrics*: 155–177.
34. Bower C, Elliot E J (2016) on behalf of the Steering Group. Report to the Australian Government Department of Health: *Australian Guide to the diagnosis of Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD)*.
35. Braun V, Pschyrembel Redaktion (2016) *Pschyrembel online + Herold*. "Diagnose". <https://www.pschyrembel.de/diagnose/K05UA/doc/> (11.01.2018).
36. Brink A (2013) *Literaturrecherche für die Bachelor-, Master- und Diplomarbeit*. In: Brink A (Hrsg.) *Anfertigung wissenschaftlicher Arbeiten*. Springer Fachmedien Wiesbaden, Wiesbaden, S. 46–108.
37. Brouwers M C, Kho M E, Browman G P, Burgers J S, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham I D, Grimshaw J, Hanna S E, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L (2010) AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal* 182: e839–e842.
38. Brown J M, Bland R, Jonsson E, Greenshaw A J (2019) The standardization of diagnostic criteria for Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD): Implications for research, clinical practice and population health (Epub2018). *Canadian Journal of Psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 64: 169–176.
39. Burd L, Blair J, Dropps K (2012) Prenatal alcohol exposure, blood alcohol concentrations and alcohol elimination rates for the mother, fetus and newborn. *Journal*

- of Perinatology: official Journal of the California Perinatal Association 32: 652–659.
40. Bush K, Kivlahan D R, McDonnell M B, Fihn S D, Bradley K A (1998) The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test. Archives of Internal Medicine 158: 1789–1795.
41. Chandler A, Whittaker A, Cunningham-Burley S, Williams N, McGorm K, Mathews G (2013) Substance, structure and stigma: Parents in the UK accounting for opioid substitution therapy during the antenatal and postnatal periods. The International Journal on Drug Policy 24: e35-e42.
42. Charness M E, Riley E P, Sowell E R (2016) Drinking during pregnancy and the developing brain: Is any amount safe? Trends in Cognitive Sciences 20: 80–82.
43. Chudley A E (2008) Fetal alcohol spectrum disorder. Counting the invisible - mission impossible? Archives of disease in childhood 93: 721–722.
44. Chudley A E, Conry J, Cook J L, Looock C, Rosales T, LeBlanc N (2005) Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 172: S1–S21.
45. Clarren S K (2018) Understanding the Methods for Diagnosing FASD. In: Jonsson E, Clarren S K, Binnie I (Hrsg.) Ethical and legal perspectives in fetal alcohol spectrum disorders (FASD). Foundational issues. Springer, Cham, S. 69–75.
46. Clarren S K, Smith D W (1978) The fetal alcohol syndrome. The New England journal of medicine 298: 1063–1067.
47. Cochrane Deutschland Stiftung, Institut für Evidenz in der Medizin, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Freiburg, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2019) Manual Systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien. 2. Auflage. <https://www.cochrane.de/de/literaturrecherche>;
<https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung.html>;

- <https://www.aeqz.publikationen/azq-partner#literaturrecherche>.; <https://freidok.uni-freiburg.de/data/149324> (14.06.2020).
48. Coles C D, Gailey A R, Mullen J G, Kable J A, Lynch M E, Jones K L (2016) A comparison among 5 methods for the clinical diagnosis of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Alcoholism, clinical and experimental research* 40: 1000–1009.
49. Cook J L, Green C R, Lilley C, Psych R, Anderson S, Baldwin M E, Chudley A E, Conry J, LeBlanc N, Looock C A, Mallon B, McFarlane A, Temple V, Psych C (2018) Response to "A critique for the new Canadian FASD diagnostic Guidelines". *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Académie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent* 27: 83–87.
50. Cook J L, Green C R, Lilley C M, Anderson S M, Baldwin M E, Chudley A E, Conry J L, LeBlanc N, Looock C A, Lutke J, Mallon B F, McFarlane A A, Temple V K, Rosales T (2016) Fetal alcohol spectrum disorder: a guideline for diagnosis across the lifespan. *Canadian Medical Association journal = journal de l'Association médicale canadienne* 188: 191–197.
51. Day N L, Leech S L, Richardson G A, Cornelius M D, Robles N, Larkby C (2002) Prenatal alcohol exposure predicts continued deficits in offspring size at 14 years of age. *Alcoholism, clinical and experimental research* 26: 1584–1591.
52. Deinzer R (2007) *Allgemeine Grundlagen wissenschaftlichen Arbeitens in der Medizin. Ein Leitfaden für die empirische Promotion und Habilitation.* Kohlhammer Verlag, Stuttgart.
53. Deutscher Bundestag (2014) Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Frank Tempel, Birgit Wöllert, Jan Korte, weiterer Abgeordneter und der Fraktion DIE LINKE. Schädigung von Föten durch Alkoholkonsum während der Schwangerschaft. Drucksache 18/3378. <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/18/033/1803378.pdf> (25.09.2018).
54. (2018) Diagnose (allgemein), Brockhaus Enzyklopädie Online. <https://brockhaus.de/ecs/permalink/3194CF0F315934210E4FE26E9AB71578.pdf> zuletzt geprüft am 25.09.2018. NE GmbH | Brockhaus.

- 55.(2018) Diagnose (Medizin), Brockhaus Enzyklopädie Online. <https://brockhaus.de/ecs/permalink/D6473A31AD97A104136DD6483AC613F9.pdf> f zuletzt geprüft am 25.09.2018. NE GmbH | Brockhaus.
- 56.Disterer G (2014) Studienarbeiten schreiben. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- 57.Dufour M C (1999) What is moderate drinking? Defining "drinks" and drinking levels. *Alcohol research & health: the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 23: 5–14.
- 58.Dyckmans M (2010) Einladung der Drogenbeauftragten der Bundesregierung zum gemeinsamen Fachgespräch "Diagnostik des Fetalen Alkoholsyndroms". Einladung für den 13. Dezember 2010 in Berlin.
- 59.Ehrhart F, Roozen S, Verbeek J, Koek G, Kok G, van Kranen H, Evelo C T, Curfs L M G (2019) Review and gap analysis. Molecular pathways leading to fetal alcohol spectrum disorders. *Molecular psychiatry* 24: 10–17.
- 60.Elliott E J (2015) Fetal alcohol spectrum disorders in Australia - the future is prevention. *Public health research & practice* 25: e2521516.
- 61.(2010) Ergebnisprotokoll - Fachgespräch der Drogenbeauftragten der Bundesregierung. "Diagnostik des Fetalen Alkoholsyndroms" am 13.12.2010 in Berlin.
- 62.Ethen M K, Ramadhani T A, Scheuerle A E, Canfield M A, Wyszynski D F, Druschel C M, Romitti P A (2009) Alcohol Consumption by Women Before and During Pregnancy. *Maternal and Child Health Journal* 13: 274–285.
- 63.Feldmann R (2018) Weiterentwicklung der FASD-Diagnostik: Welchen Weg weisen aktuelle Studien? In: Michalowski G, Lepke K (Hrsg.) *FASD – unberechenbar?!*, 1. Aufl. Schulz-Kirchner, Idstein: im Druck.
- 64.Fryer S L, McGee C L, Matt G E, Riley E P, Mattson S N (2007) Evaluation of psychopathological conditions in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Pediatrics* 119: e733–e741.
- 65.Gaus W, Muche R (2017) Medizinische Statistik. Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe, 2. Auflage. Schattauer Verlag, Stuttgart.

66. Goh Y I, Chudley A E, Clarren S K, Koren G, Orrbine E, Rosales T, Rosenbaum C (2008) Development of Canadian screening tools for fetal alcohol spectrum disorder. *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique* 15: e344-e366.
67. Goldberg E M, Aliani M (2018) Metabolomics and fetal alcohol spectrum disorder. *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire* 96: 198–203.
68. Gortner L, Meyer S, Sitzmann F C (2012) *Duale Reihe Pädiatrie*. 304 Tabellen, 4. Auflage. Thieme, Stuttgart.
69. Gross R (1969) *Medizinische Diagnostik - Grundlagen und Praxis*. Springer, Berlin, Heidelberg.
70. Gual A, Segura L, Contel M, Heather N, Colom J (2002) AUDIT-3 AND AUDIT-4: effectiveness of two short forms of the alcohol use disorders identification test. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 37: 591–596.
71. (2000) *Gute Nachricht Bibel, Altes und Neues Testament*. Revidierte Fassung 1997 der "Bibel im heutigen Deutsch". Deutsche Bibelgesellschaft, Stuttgart.
72. Hagan J F, Balachova T, Bertrand J, Chasnoff I, Dang E, Fernandez-Baca D, Kable J, Kosofsky B, Senturias Y N, Singh N, Sloane M, Weitzman C, Zubler J (2016) Neurobehavioral disorder associated with prenatal alcohol exposure. *Pediatrics* 138: e20151553.
73. Hanson J W, Jones K L, Smith D W (1976) Fetal Alcohol Syndrome. Experience with 41 Patients. *Journal of the American Medical Association* 235: 1458–1460.
74. Hayden M R, Nelson M M (1978) The fetal alcohol syndrome. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 54: 571–574.
75. Helgesson G, Bertilsson G, Domeij H, Fahlström G, Heintz E, Hjern A, Nehlin Gordh C, Nordin V, Rangmar J, Rydell A-M, Wahlsten V S, Hultcrantz M (2018) Ethical aspects of diagnosis and interventions for children with fetal alcohol Spectrum disorder (FASD) and their families. *BMC medical ethics* 19: 1.
76. Hoyme H E, Kalberg W O, Elliott A J, Blankenship J, Buckley D, Marais A-S, Manning M A, Robinson L K, Adam M P, Abdul-Rahman O, Jewett T, Coles C D, Chambers C, Jones K L, Adnams C M, Shah P E, Riley E P, Charness M E, War-

- ren K R, May P A (2016) Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics* 138: e20154256.
77. Hoyme H E, May P A, Kalberg W O, Kodituwakku P, Gossage J P, Trujillo P M, Buckley D G, Miller J H, Aragon A S, Khaole N, Viljoen D L, Jones K L, Robinson L K (2005) A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 institute of medicine criteria. *Pediatrics* 115: 39–47.
78. (2017) ICD-10-GM 2017 Alphabetisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikationen der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme : 10. Revision - German Modification : Version 2017. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln.
79. Islam M S, Scott J, Minichiello V (2016) A qualitative exploration of parental experiences of stigma while living with HIV in Bangladesh. *AIDS Care* 28: 247–249.
80. Jan J E, Asante K O, Conry J L, Fast D K, Bax M C O, Ipsiroglu O S, Bredberg E, Loock C A, Wasdell M B (2010) Sleep health issues for children with FASD: clinical considerations. *International journal of pediatrics* 2010: Article ID 639048, 7 pages.
81. Jones K L, Smith D W (1973) Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet (London, England)* 302: 999–1001.
82. Jones K L, Smith D W, Ulleland C N, Streissguth P (1973) Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet (London, England)* 1: 1267–1271.
83. Kable J A, Mukherjee R A S (2017) Neurodevelopmental disorder associated with prenatal exposure to alcohol (ND-PAE): A proposed diagnostic method of capturing the neurocognitive phenotype of FASD. *European Journal of Medical Genetics* 60: 49–54.
84. Kable J A, O'Connor M J, Olson H C, Paley B, Mattson S N, Anderson S M, Riley E P (2016) Neurobehavioral Disorder Associated with Prenatal Alcohol Exposure (ND-PAE). Proposed DSM-5 Diagnosis. *Child Psychiatry and Human Development* 47: 335–346.
85. Kaminski M, Rumeau-Rouquette C, Scharz D (1976) Consommation d'alcool chez les femmes enceintes et issue de la grossesse. *Revue Epidemiologique Médicale Sociale Santé Publique* 24: 27–40.

86. Klug M G, Burd L, Martsof J T, Ebertowski M (2003) Body mass index in fetal alcohol syndrome. *Neurotoxicology and Teratology* 25: 689–696.
87. Koch A (2018) Gesamtgesellschaftliche Kosten des Fetalen Alkoholsyndroms bis in das Erwachsenenalter. Unveröffl. Dissertation zur Erlangung des doctor medicinae dentium der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Münster.
88. Landgraf M, Albers L, Rahmsdorf B, Vill K, Gerstl L, Lippert M, Heinen F (2018) Fetal alcohol spectrum disorders (FASD) - What we know and what we should know - The knowledge of German health professionals and parents. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society* 22: 507–515.
89. Landgraf M, Heinen F (2011) Ergebnisprotokoll der 1. Konsensus-Sitzung des Projekts STOP-FAS am 14.09.2011 im Bundesministerium für Gesundheit in Bonn.
90. Landgraf M, Heinen F (2012) Ergebnisprotokoll der 2. Konsensus-Sitzung des Projekts STOP-FAS am 17.02.2012 im Bundesministerium für Gesundheit in Berlin.
91. Landgraf M, Heinen F (2012) Ergebnisprotokoll der 3. Konsensus-Sitzung des Leitlinienprojekts STOP-FAS am 25.05.2012 im Bundesministerium für Gesundheit in Berlin.
92. Landgraf M, Heinen F (2012) Fetales Alkoholsyndrom. S3-Leitlinie zur Diagnostik (Langfassung), AWMF-Registernr.: 022-025 (gültig bis zum Erscheinen der FASD-S3-Leitlinie 2016).
93. Landgraf M, Heinen F (2012) Leitlinien-Bericht der S3-Leitlinie Diagnostik des Fetalen Alkohol-Syndroms, gültig bis zum Erscheinen der FASD S3-Leitlinie 2016. AWMF Registernr.: 022-025.
94. Landgraf M, Heinen F (2012) Zwischenergebnis der 2. Konsensus-Sitzung - Leitlinien-Empfehlungen diagnostische Kriterien FAS Deutschland am 17.02.2012 in Berlin.
95. Landgraf M, Heinen F (2016) Fetale Alkoholspektrumstörungen. S3-Leitlinie zur Diagnostik (Langfassung), AWMF-Registernr.: 022-025.

- https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-025l_S3_Fetale_Alkoholspektrumstoerung_Diagnostik_FASD_2016-06.pdf
(15.06.2018).
96. Landgraf M, Heinen F (2016) Leitlinien-Bericht der S3-Leitlinie Diagnostik der fetalen Alkoholspektrumstörungen. AWMF-Registernr.: 022-025. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-025m_S3_Fetale_Alkoholspektrumstoerung_Diagnostik_FASD_2016-06.pdf
(15.06.2018).
97. Landgraf M N, Giese R M, Heinen F (2017) Fetale Alkoholspektrumstörungen – Diagnose, neuropsychologische Testung und symptomorientierte Förderung. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 45: 104–117.
98. Lange S, Rovet J, Rehm J, Popova S (2017) Neurodevelopmental profile of Fetal Alcohol Spectrum Disorder: a systematic review. *BMC psychology* 5: 22.
99. Leibson T, Neuman G, Chudley A E, Koren G (2014) The differential diagnosis of fetal alcohol spectrum disorder. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la thérapeutique des populations et de la pharmacologie clinique* 21: e1–e30.
100. Lemoine P (2012) The history of alcoholic fetopathies. 1997. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la thérapeutique des populations et de la pharmacologie clinique* 19: e224–e266.
101. Lemoine P, Harousseau H, Borteyru J P, Menuet J C (2003) Children of alcoholic parents - observed anomalies: discussion of 127 cases. (Original Französisch: (1967) Les enfants des parents alcooliques: anomalies observées à propos de 127 cas. *Archives Francaises de Pediatrie*, 25: 830–832). *Therapeutic drug monitoring* 25: 132–136.
102. Loane M, Morris J K, Addor M-C, Arriola L, Budd J, Doray B, Garne E, Gatt M, Haeusler M, Khoshnood B, Klungsoyr Melve K, Latos-Bielenska A, McDonnell B, Mullaney C, O'Mahony M, Queisser-Wahrendorf A, Rankin J, Rissmann A, Rounding C, Salvador J, Tucker D, Wellesley D, Yevtushok L, Dolk H (2013) Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in

- Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *European Journal of Human Genetics* 21: 27–33.
103. Löser H (1995) *Alkoholembryopathie und Alkoholeffekte*. Mit 20 Tabellen. Fischer, Stuttgart.
104. Lussier A A, Morin A M, MacIsaac J L, Salmon J, Weinberg J, Reynolds J N, Pavlidis P, Chudley A E, Kobor M S (2018) DNA methylation as a predictor of fetal alcohol spectrum disorder. *Clinical Epigenetics* 10: 5.
105. Maier S E, West J R (2001) Drinking patterns and alcohol-related birth defects. *Alcohol research & health: the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 25: 168–174.
106. Majewski F (1980) *Untersuchungen zur Alkoholembryopathie*. 28 Tabellen. Thieme, Stuttgart.
107. Majewski F, Bierich J R, Löser H, Michaelis R, Leiber B, Bettecken F (1976) Zur Klinik und Pathogenese der Alkohol-Embryopathie. Bericht über 68 Fälle. *Münchener medizinische Wochenschrift (MMW)* 118: 1635–1642.
108. Majewski F, Bierich J R, Seidenberg J (1978) Zur Häufigkeit und Pathogenese der Alkoholembryopathie. *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 126: 284–285.
109. Majewski F, Dittmar F (Hrsg.) (1987) *Die Alkohol-Embryopathie*. Angeborene Behinderungen durch Alkoholkonsum in der Schwangerschaft: Epidemiologie, Pathogenese, Klinik, Rehabilitation und Prävention; ein Leitfaden der Stiftung für das behinderte Kind zur Förderung von Vorsorge und Früherkennung. Umwelt & Medizin Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main.
110. Mattson S N, Riley E P (2011) The quest for a neurobehavioral profile of heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol research & health: the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 34: 51–55.
111. Mattson S N, Roesch S C, Fagerlund A, Autti-Rämö I, Jones K L, May P A, Adnams C M, Konovalova V, Riley E P (2010) Toward a neurobehavioral profile of fetal alcohol spectrum disorders. *Alcoholism, clinical and experimental research* 34: 1640–1650.
112. May P A, Baete A, Russo J, Elliott A J, Blankenship J, Kalberg W O, Buckley D, Brooks M, Hasken J, Abdul-Rahman O, Adam M P, Robinson L K, Manning M,

- Hoyme H E (2014) Prevalence and characteristics of fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics* 134: 855–866.
113. May P A, Blankenship J, Marais A-S, Gossage J P, Kalberg W O, Barnard R, Vries M de, Robinson L K, Adnams C M, Buckley D, Manning M, Jones K L, Parry C, Hoyme H E, Seedat S (2013) Approaching the prevalence of the full spectrum of fetal alcohol spectrum disorders in a South African population-based study. *Alcoholism, clinical and experimental research* 37: 818–830.
114. May P A, Blankenship J, Marais A-S, Gossage J P, Kalberg W O, Joubert B, Cloete M, Barnard R, Vries M de, Hasken J, Robinson L K, Adnams C M, Buckley D, Manning M, Parry C D H, Hoyme H E, Tabachnick B, Seedat S (2013) Maternal alcohol consumption producing fetal alcohol spectrum disorders (FASD): quantity, frequency, and timing of drinking. *Drug and alcohol dependence* 133: 502–512.
115. May P A, Fiorentino D, Phillip Gossage J, Kalberg W O, Eugene Hoyme H, Robinson L K, Coriale G, Jones K L, del Campo M, Tarani L, Romeo M, Kodituwakku P W, Deiana L, Buckley D, Ceccanti M (2006) Epidemiology of FASD in a province in Italy: Prevalence and characteristics of children in a random sample of schools. *Alcoholism, clinical and experimental research* 30: 1562–1575.
116. May P A, Gossage J P (2011) Maternal risk factors for fetal alcohol spectrum disorders: Not as simple as it might seem. *Alcohol research & health: the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 34: 15–26.
117. McLennan J D (2015) Misattributions and potential consequences: The case of child mental health problems and fetal alcohol spectrum disorders. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 60: 587–590.
118. McLennan J D, Braunberger P (2017) A critique of the new Canadian fetal alcohol spectrum disorder guideline. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent* 26: 179–183.
119. McLennan J D, Braunberger P (2018) Persisting concerns regarding the new Canadian FASD guidelines. *Journal of the Canadian Academy of Child and Ado-*

- lescent Psychiatry = Journal de l'Academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent 27: 157–158.
120. Muche-Borowski C, Kopp I (2011) Wie eine Leitlinie entsteht. Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie 25: 217–223.
121. Mukherjee R, Hollins S, Abou-Saleh M T, Turk J (2005) Low level alcohol consumption and the fetus. British Medical Journal (Clinical research ed.) 330: 375–376.
122. Mukherjee R, Wray E, Commers M, Hollins S, Curfs L (2013) The impact of raising a child with FASD upon carers: findings from a mixed methodology study in the UK. Adoption & Fostering 37: 43–56.
123. Müller W, Lorenz W, Kopp I, Selbmann H-K (2004) Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie Methodische Empfehlungen. ("Leitlinie für Leitlinien", Stand Dez. 2004). https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/Publikationen/methoden.pdf (24.08.2018).
124. Nestler V M, Spohr H L, Steinhausen H C (1981) Die Alkoholembryopathie. Mehrdimensionale Studien zu den Folgen des Alkoholismus in der Schwangerschaft. Enke, Stuttgart.
125. Nordhues P (2013) Das fetale Alkoholsyndrom. Eine Studie zur Erfassung der Prävalenz bei Pflegekindern. Dissertation zur Erlangung des doctor medicinae der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Münster.
126. Oberlander T F, Jacobson S W, Weinberg J, Grunau R E, Molteno C D, Jacobson J L (2010) Prenatal alcohol exposure alters biobehavioral reactivity to pain in newborns. Alcoholism, clinical and experimental research 34: 681–692.
127. O'Connor M J, Frankel F, Paley B, Schonfeld A M, Carpenter E, Laugeson E A, Marquardt R (2006) A controlled social skills training for children with fetal alcohol spectrum disorders. Journal of consulting and clinical psychology 74: 639–648.
128. O'Connor M J, Shah B, Whaley S, Cronin P, Gunderson B, Graham J (2002) Psychiatric illness in a clinical sample of children with prenatal alcohol exposure. The American Journal of Drug and Alcohol Abuse 28: 743–754.

129. Office of the Surgeon General (US) (1981) Surgeon general's advisory on alcohol and pregnancy. *FDA drug bulletin* 11: 9–10.
130. O'Leary C M, Nassar N, Kurinczuk J J, Bower C (2009) The effect of maternal alcohol consumption on fetal growth and preterm birth. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 116: 390–400.
131. Olegård R, Sabel K G, Aronsson M, Sandin B, Johansson P R, Carlsson C, Kyllerman M, Iversen K, Hrbek A (1979) Effects on the child of alcohol abuse during pregnancy. Retrospective and prospective studies. *Acta paediatrica Scandinavica. Supplement* 275: 112–121.
132. Ostrea E M, Hernandez J D, Bielawski D M, Kan J M, Leonardo G M, Abela M B, Church M W, Hannigan J H, Janisse J J, Ager J W, Sokol R J (2006) Fatty acid ethyl esters in meconium: are they biomarkers of fetal alcohol exposure and effect? *Alcoholism, clinical and experimental research* 30: 1152–1159.
133. Ozsarfaty J, Koren G (2015) Medications used in the treatment of disruptive behavior in children with FASD - a guide. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la thérapie des populations et de la pharmacologie clinique* 22: e59–e67.
134. Peadon E, Elliott E J (2010) Distinguishing between attention-deficit hyperactivity and fetal alcohol spectrum disorders in children: Clinical guidelines. *Neuropsychiatric disease and treatment* 6: 509–515.
135. Peadon E, Fremantle E, Bower C, Elliott E J (2008) International survey of diagnostic services for children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *BMC pediatrics* 8: 12.
136. Philips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, Dawe M (1998) Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (updated march 2009). <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> (15.09.2018).
137. Popova S, Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J (2017) Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health* 5: e290–e299.

138. Puppe F, Bamberger S, Gappa U, Poeck K (1996) Wissensbasierte Diagnose- und Informationssysteme. Mit Anwendungen des Expertensystem-Shell-Baukastens D3. Springer, Berlin, Heidelberg.
139. Rachdaoui N, Li L, Willard B, Kasumov T, Previs S, Sarkar D (2017) Turnover of histones and histone variants in postnatal rat brain: effects of alcohol exposure. *Clinical Epigenetics* 9: 117.
140. Resendiz M, Chen Y, Oztürk N C, Zhou F C (2013) Epigenetic medicine and fetal alcohol spectrum disorders. *Epigenomics* 5: 73–86.
141. Riley E P, Infante M A, Warren K R (2011) Fetal alcohol spectrum disorders: an overview. *Neuropsychology review* 21: 73–80.
142. Robert-Koch-Institut - Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2012) Faktenblatt zu GEDA 2012 - Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012"- Alkoholkonsum. [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Alkoholkonsum.pdf%3F__blob%3DpublicationFile\(30.09.2018\)](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Alkoholkonsum.pdf%3F__blob%3DpublicationFile(30.09.2018)).
143. Rosett H L (1980) A clinical perspective of the Fetal Alcohol Syndrome. *Alcoholism, clinical and experimental research* 4: 119–122.
144. Sanders J (2009) Were our forebears aware of prenatal alcohol exposure and its effects? A review of the history of fetal alcohol spectrum disorder. *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique* 16: e288–e295.
145. Sanders J (2013) "A Window of Opportunity": The proposed inclusion of FASD in the DSM-5. *Journal on Developmental Disabilities* 19: 7–14.
146. Sanders J, H. Buck G (2010) A long journey: Biological and non-biological parents' experiences raising children with FASD. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology* 17: e308–e322.
147. Saule H (1974) Fetales Alkohol-Syndrom. Ein Fallbericht. *Klinische Pädiatrie, Augsburg* 186: 452–455.
148. Scheffner H K (2010) Evaluierung der "Checkliste zur Diagnose von FAS". Eine explorative Datenanalyse der teststatistischen Güte und Differenzierungsfähig-

- keit des Kurzfragebogens. Universitäts- und Landesbibliothek der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster.
149. Scheppe K J (1977) Alkohol-Embryopathie. Zur Differentialdiagnose prä- und postnatal retardierter Kinder. *Pädiatrische Praxis*, München 18: 207–218.
 150. Shekelle P G, Woolf S H, Eccles M, Grimshaw J (1999) Clinical guidelines. Developing guidelines. *British Medical Journal (Clinical research ed.)* 318: 593–596.
 151. Sokol R J (1981) Alcohol and abnormal outcomes of pregnancy. *Canadian Medical Association Journal* 125: 143–148.
 152. Sokol R J, Clarren S K (1989) Guidelines for use of terminology describing the impact of prenatal alcohol on the offspring. *Alcoholism, clinical and experimental research* 13: 597–598.
 153. Spohr H L (1991) Das fetale Alkoholsyndrom - die Alkoholembryopathie. Ein klinischer Überblick. *Geistige Behinderung*, Marburg : Bundesvereinigung Lebenshilfe für Geistig Behinderte 30: 289–301.
 154. Spohr H L (2016) Das fetale Alkoholsyndrom. Im Kindes- und Erwachsenenalter, 2. aktualisierte und erweiterte Auflage. de Gruyter, Berlin, Boston.
 155. Spohr H L, Willms J, Steinhausen H C (1993) Prenatal alcohol exposure and long-term developmental consequences. *Lancet (London, England)* 341: 907–910.
 156. Spohr H L, Willms J, Steinhausen H C (2007) Fetal alcohol spectrum disorders in young adulthood. *The Journal of pediatrics* 150: 175–179, 179.e1.
 157. Stade B, Ali A, Bennett D, Campbell D, Johnston M, Lens C, Tran S, Koren G (2009) The burden of prenatal exposure to alcohol: revised measurement of cost. *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique* 16: e91–e102.
 158. Stavermann M K (2017) Der Verhaltensphänotyp bei fetalem Alkoholsyndrom. Eine Studie an 92 Patienten mit einem Schwerpunkt auf (Pflege-) / Elternerfahrung. Dissertation zur Erlangung des doctor medicinae dentinum der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Münster.

159. Steinhausen H C, Spohr H L (1998) Long-term outcome of children with fetal alcohol syndrome: psychopathology, behavior, and intelligence. *Alcoholism, clinical and experimental research* 22: 334–338.
160. Stratton K, Howe C, Battaglia F C (1996) *Fetal Alcohol Syndrome - diagnosis, epidemiology, Prevention, and treatment*. National Academies Press, Washington, D.C.
161. Streissguth A P (1996) *Understanding the occurrence of secondary disabilities in clients with fetal alcohol syndrome (FAS) and fetal alcohol effects (FAE)*. Final report. University of Washington School of Medicine, Dept. of Psychiatry and Behavioral Sciences, Fetal Alcohol and Drug Unit, Seattle, Washington.
162. Streissguth A P, Aase J M, Clarren S K, Randels S P, LaDue R A, Smith D F (1991) Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *Journal of the American Medical Association* 265: 1961–1967.
163. Streissguth A P, Bookstein F L, Barr H M, Sampson P D, O'Malley K, Young J K (2004) Risk factors for adverse life outcomes in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. *Journal of developmental and behavioral pediatrics (JDBP)* 25: 228–238.
164. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (2014) *Addressing Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD)*, HHS Publication No. (SMA) 13-4803, Rockville. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 58.
165. Sulik K, Johnston M, Webb M (1981) Fetal alcohol syndrome: embryogenesis in a mouse model. *Science* 214: 936–938.
166. Sullivan W (2011) A note on the influence of maternal inebriety on the offspring. 1988. *International Journal of Epidemiology* 40: 278–282.
167. Sundelin Wahlsten V (2016) *Fetalt alkoholsyndrom (FAS) och Fetala alkohol-spektrumstörningar (FASD) tillstånd och insatser. En systematisk översikt och utvärdering ur ett socialt medicinskt, ekonomiskt och etiskt perspektiv*. Statens beredning för medicinsk utvärdering - SBU; Uppsala universitet, Stockholm.
168. Ulleland C N (1972) The offspring of alcoholic mothers. *Annals of the New York Academy of Sciences* 197: 167–169.

169. Valentine M, Bihm D C J, Wolf L, Hoyme H E, May P A, Buckley D, Kalberg W, Abdul-Rahman O A (2017) Computer-Aided Recognition of Facial Attributes for Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics* 140: e20162028.
170. Warren K R, Bast R J (1988) Alcohol-related birth defects: an update. *Public health reports (Washington, D.C.)* 103: 638–642.
171. Williams J F, Smith V C (2015) Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics* 136: e1395–e1406.
172. Woolf S H, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J (1999) Clinical guidelines. Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *British Medical Journal (Clinical research ed.)* 318: 527–530.
173. Zobel M (2000) *Kinder aus alkoholbelasteten Familien. Entwicklungsrisiken und -chancen.* Hogrefe Verlag, Göttingen.

20 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Weglage für die Überlassung dieser Arbeit sowie Herrn Dr. Feldmann für die Betreuung, die gute Zusammenarbeit und die konstruktiven Gespräche.

Außerdem möchte ich meinen Eltern, Geschwistern, meinem Großvater und meinen Freunden danken, die mich während dieser Zeit mit viel Geduld unterstützt haben und die stets ein offenes Ohr für meine Arbeit hatten.

21 Lebenslauf

22 Anhang

Im Folgenden finden sich die im Text erwähnten Übersichten.

22.1 Differentialdiagnosen (Einteilung nach Auslöser) [99]

Differentialdiagnosen		
Genetische Veränderungen	Andere Substanzen	Neuropsychologisch
Aarskog-Syndrom	Fetales Hydantoin Syndrom	ADHD
Bloom-Syndrom	Fetales Valproat Syndrom	Lernschwierigkeiten
Campomelic Dysplasia	Maternale Phenylketonurie mit fetalen Effekten	
Cornelia De-Lange-Syndrom	Toluene Embryopathie	
DiGeorge-Syndrom		
Duplikation 15q		
Dubowitz-Syndrom		
FG Syndrom		
Floating Harbor Syndrom		
Geleophysic Dysplasia		
Kabuki-Syndrom		
Miller Dicker-Syndrom		
Noonan-Syndrom		
Okulodentodigitales Syndrom		
Opitz-Syndrom		
Ritscher-Schinzel-Syndrom		
Trisomie 18		
Williams-Syndrom		

22.2 Differentialdiagnosen (Einteilung nach Symptom) [95, 99]

Wachstumsstörungen		
Pränatale Wachstumsstörungen	Fetale Pathologie (ungestörte intrauterine Versorgung)	<u>Endogen:</u> Fehlbildungen Genetische Syndrome Stoffwechselerkrankungen
		<u>Exogen:</u> Intrauterine Infektionen (Röteln, Cytomegalie, Toxoplasmose, Herpes simplex, HIV, EBV, Parovirus B19) Strahlenexpositionen
	Gestörte intrauterine Versorgung	<u>Präplazentar:</u> Maternale Erkrankungen (Präeklampsie, Hypotonie, Anämie, zyanotische Vitien, Kollagenosen, chron. Nierenerkrankungen)

		Toxische Einflüsse (Nikotin, Drogen) Erhöhte maternale psychosoziale Belastung (Stress, Gewalt)
		<u>Plazentar:</u> Plazenta Praevia Gestörte Plazentation Auf Plazenta beschränkte Chromosomenstörungen
Postnatale Wachstumsstörungen		Familiärer Kleinwuchs Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung Skelettdysplasien Metabolische Störungen Renale Erkrankungen Hormonelle Störungen Genetische Syndrome Malabsorption oder Mangelernährung Psychosozialer Kleinwuchs
Faziale Auffälligkeiten	Toxisch	Antikonvulsiva Toluol Maternale Phenylketonurie
	Genetisch	Aarskog-Syndrom Cornelia de Lange-Syndrom Dubowitz-Syndrom Noonan-Syndrom Williams-Beuren-Syndrom (Mikrodeletion 7q11.23) Di-George-Syndrom (Mikrodeletion 22q11) Blepharophimosis-Syndrom Hallermann-Streiff-Syndrom 3-M Syndrom Smith-Lemli-Opitz-Syndrom Feingold-Syndrom (Trisomie 9) Kabuki-Syndrom Peters-Plus-Syndrom Rubinstein-Taybi-Syndrom
ZNS-Auffälligkeiten	Funktionelle ZNS-Auffälligkeiten	Kombinierte umschriebene Entwicklungsstörung Intelligenzminderung unterschiedlichen Grades Umschriebene Entwicklungsstörung des Sprechens und der Sprache Umschriebene Entwicklungsstörung motorischer Funktionen Umschriebene Entwicklungsstörung schulischer Fertigkeiten Einfache Aufmerksamkeits- und Aktivitätsstörung Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem aufsässigem Verhalten

		<p>Kombinierte Störung des Sozialverhaltens und der Emotionen Stereotypien Aggressivität Delinquenz Suchterkrankungen Reaktive Bindungsstörung des Kindesalters / Posttraumatische Belastungsstörung Sexuelle Verhaltensabweichung Schlafstörungen Angststörung / Panikstörung Affektive Störung Depressive Störung Epilepsien anderer Genese</p>
	Mikrozephalie	<p>Familiäre Mikrozephalie Genetische Syndrome Pränatale Mangelversorgung, toxische Schädigung, Infektion Hypoxisch-ischämische Hirnschädigung Maternale Erkrankungen Postnatale Mangelernährung Stoffwechselstörungen Chronische Erkrankungen</p>

22.3 4-Digit Diagnostic Code

Darstellung der 22 möglichen Code-Varianten (mit Erlaubnis von Astley)

Diagnostic Guide for FASD

Diagnostic Categories, Section IV

IV. Diagnostic Categories

The 256 Diagnostic Codes can be logically grouped into 22 Diagnostic Categories

Category Name

Category	Name
A	Fetal alcohol syndrome (alcohol exposed)
B	Fetal alcohol syndrome (alcohol exposure unknown)
C	Partial fetal alcohol syndrome (alcohol exposed)
D	Fetal alcohol syndrome phenocopy (no alcohol exposure)
E	Sentinel physical finding(s) / static encephalopathy (alcohol exposed)
F	Static encephalopathy (alcohol exposed)
G	Sentinel physical finding(s) / neurobehavioral disorder (alcohol exposed)
H	Neurobehavioral disorder (alcohol exposed)
I	Sentinel physical finding(s) (alcohol exposed)
J	No sentinel physical findings or CNS abnormalities detected (alcohol exposed)
K	Sentinel physical finding(s) / static encephalopathy (alcohol exposure unknown)
L	Static encephalopathy (alcohol exposure unknown)
M	Sentinel physical finding(s) / neurobehavioral disorder (alcohol exposure unknown)
N	Neurobehavioral disorder (alcohol exposure unknown)
O	Sentinel physical finding(s) (alcohol exposure unknown)
P	No sentinel physical findings or CNS abnormalities detected (alcohol exposure unknown)
Q	Sentinel physical finding(s) / static encephalopathy (no alcohol exposure)
R	Static encephalopathy (no alcohol exposure)
S	Sentinel physical finding(s) / neurobehavioral disorder (no alcohol exposure)
T	Neurobehavioral disorder (no alcohol exposure)
U	Sentinel physical finding(s) (no alcohol exposure)
V	No sentinel physical findings or CNS abnormalities detected (no alcohol exposure)

V. 4-Digit Diagnostic Codes

Within each Diagnostic Category

Category	Diagnostic Name and Codes					
A	Fetal alcohol syndrome (alcohol exposed)					
	2433	3433	4433			
	2434	3434	4434			
	2443	3443	4443			
	2444	3444	4444			
B	Fetal alcohol syndrome (alcohol exposure unknown)					
	2432	3432	4432			
	2442	3442	4442			
C	Partial fetal alcohol syndrome (alcohol exposed)					
	1333	1433	2333	3333	4333	
	1334	1434	2334	3334	4334	
	1343	1443	2343	3343	4343	
	1344	1444	2344	3344	4344	
D	Fetal alcohol syndrome phenocopy (no alcohol exposure)					
	3431	4431				
	3441	4441				
E	Sentinel physical finding(s) / static encephalopathy (alcohol exposed)					
	3133	3233	4133	4233		
	3134	3234	4134	4234		
	3143	3243	4143	4243		
	3144	3244	4144	4244		
F	Static encephalopathy (alcohol exposed)					
	1133	1233	2133	2233		
	1134	1234	2134	2234		
	1143	1243	2143	2243		
	1144	1244	2144	2244		
G	Sentinel physical finding(s) / neurobehavioral disorder (alcohol exposed)					
	1323	2323	3123	3323	4123	4323
	1324	2324	3124	3324	4124	4324
	1423	2423	3223	3423	4223	4423
	1424	2424	3224	3424	4224	4424

Category	Diagnostic Name and Codes
H	Neurobehavioral disorder (alcohol exposed) 1123 1223 2123 2223 1124 1224 2124 2224
I	Sentinel physical finding(s) (alcohol exposed) 1313 2313 3113 3313 4113 4313 1314 2314 3114 3314 4114 4314 1413 2413 3213 3413 4213 4413 1414 2414 3214 3414 4214 4414
J	No physical findings or CNS abnormalities detected (alcohol exposed) 1113 1213 2113 2213 1114 1214 2114 2214
K	Sentinel physical finding(s) / static encephalopathy (alcohol exposure unknown) 1332 2332 3132 3332 4232 1342 2342 3142 3342 4242 1432 3232 4132 4332 1442 3242 4142 4342
L	Static encephalopathy (alcohol exposure unknown) 1132 1232 2132 2232 1142 1242 2142 2242
M	Sentinel physical finding(s) / neurobehavioral disorder (alcohol exposure unknown) 1322 2322 3122 3322 4122 4322 1422 2422 3222 3422 4222 4422
N	Neurobehavioral disorder (alcohol exposure unknown) 1122 1222 2122 2222
O	Sentinel physical finding(s) (alcohol exposure unknown) 1312 2312 3112 3312 4112 4312 1412 2412 3212 3412 4212 4412

Category	Diagnostic Name and Codes
----------	---------------------------

P	No physical findings or CNS abnormalities detected (alcohol exposure unknown) 1112 2112 1212 2212
Q	Sentinel physical finding(s) / static encephalopathy (no alcohol exposure) 1331 2331 3131 4131 1341 2341 3141 4141 1431 2431 3231 4231 1441 2441 3241 4241 3331 4331 3341 4341
R	Static encephalopathy (no alcohol exposure) 1131 1231 2131 2231 1141 1241 2141 2241
S	Sentinel physical finding(s) / neurobehavioral disorder (no alcohol exposure) 1321 2321 3121 3321 4121 4321 1421 2421 3221 3421 4221 4421
T	Neurobehavioral disorder (no alcohol exposure) 1121 2121 2221 1221
U	Sentinel physical finding(s) (no alcohol exposure) 1311 2311 3111 3311 4111 4311 1411 2411 3211 3411 4211 4411
V	No physical findings or CNS abnormalities detected (no alcohol exposure) 1111 2111 1211 2211

22.5 Tabellarischer Überblick über historische Aspekte von FASD/FAS

Historischer Verlauf des Wissenszuwachses über FASD. Bis 1996 erfolgt eine ausführliche Darstellung relevanter Publikationen, danach wird lediglich auf neue Diagnosesysteme verwiesen.

Zeit	Ausland	Deutschland
1899	Sullivan: „A note on the influence of maternal inebriety on the offspring“	
1957	Rouquette: „Influences of the parental alcoholic intoxication on the physical and psychological development of young children“	
1964	Lemoine: „Effects of maternal alcoholism in the offspring“	
1968	Lemoine: „Children of alcoholic parents - observed anomalies: discussion of 127 cases“	
1972	Ulleland: „The offspring of alcoholic mothers“	
1973	Jones, Smith, Ulleland, Streissguth: „Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers“ Jones, Smith: „Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy“	
1974		Saule: „Fetales Alkohol-Syndrom, ein Fallbericht“
1976	Hanson, Jones, Smith: „Fetal Alcohol Syndrome“	Bierich, Majewski, Michaelis, Tillner: „Über das embryo-fetale Alkoholsyndrom“ Majewski, Bierich, Löser, et al.: „Zur Klinik und Pathogenese der Alkohol-Embryopathie. Bericht über 68 Fälle“
1977		Scheppe: „Alkohol-Embryopathie“
1978	Clarren, Smith: „The Fetal Alcohol Syndrome“	Majweski, Bierich, Seidenberg: „Zur Häufigkeit und Pathogenese der Alkoholembryopathie“

1979	Olegård et al.: "Effects on the child of alcohol abuse during pregnancy"	
1980	Rosett: "A clinical perspective of the Fetal Alcohol Syndrome"	Majewski: "Untersuchungen zur Alkoholembryopathie"
1981	Sokol: „Alcohol and abnormal outcomes of pregnancy” Sulik, Johnston, Webb: "Fetal alcohol syndrome. Embryogenesis in a mouse model" Surgeon general's advisory on alcohol and pregnancy	Nestler, Spohr, Steinhausen: "Die Alkoholembryopathie. Mehrdimensionale Studien zu den Folgen des Alkoholismus in der Schwangerschaft"
1984	Abel: „Fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects"	
1986	Abel, Sokol: „Fetal alcohol syndrome is now leading cause of mental retardation"	
1987		Majewski, Dittmar: "Die Alkohol-Embryopathie"
1988	Warren, Bast: „Alcohol-related birth defects: an update"	
1989	Sokol, Clarren: „Guidelines for use of terminology describing the impact of prenatal alcohol on the offspring"	
1991	Streissguth, Aase et al.: „Fetal alcohol syndrome in adolescents"	Löser: „Alkoholeffekte und Schwachformen der Alkoholembryopathie" Spohr: „Das fetale Alkoholsyndrom "
1993		Spohr, Willms, Steinhausen: „Prenatal alcohol exposure and long-term developmental consequences"
1995	Aase, Jones, Clarren: „Do we need the term FAE?"	Löser: „Alkoholembryopathie und Alkoholeffekte"
1996	Stratton et al.: IOM-Kriterien	
1997	Erste Fassung des 4DDC	
1998		Steinhausen, Spohr: „Long-term outcome of children with fetal alcohol syndrome"
2004	Dritte Version des 4DDC	

	<i>CDC-Kriterien</i>	
2005	<i>Hoyme-Kriterien</i> <i>Erste kanadische Leitlinie</i>	
2012		<i>FAS-S3-Leitlinie</i>
2015	<i>Update der kanadischen Leitlinie</i>	
2016	<i>Update der Hoyme-Kriterien</i> <i>Australische Leitlinie</i>	<i>FASD-S3-Leitlinie</i>

22.6 Strukturierte Konsensustechniken

Übernommen aus „Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie Methodische Empfehlungen ("Leitlinie für Leitlinien", Stand Dez. 2004)" [123]:

Nominaler Gruppenprozess:

1. Planung und Festlegung von Zielen, Vorgehensweisen, Abstimmungsverfahren und Tagungsort
2. Einführung der Teilnehmer
3. Führung des Nominalen Gruppenprozesses:
 - a. Schweigendes Niederschreiben von Ideen (verhindert vorzeitige Fokussierung auf einzelne Ideen, eliminiert Dominanzen von Mitgliedern mit hohem Status und aggressivem Verhalten)
 - b. Anschreiben der Ideen auf eine Tafel nach dem "Round robin"-Muster ("Round robin" = Petition oder Denkschrift, bei der die Unterschriften im Kreis herum geschrieben werden, um die Reihenfolge zu verschleiern, in der sie geleistet wurden)
 - c. Diskussion der Ideen in dieser Reihenfolge zur weiteren Klärung
 - d. Vorläufige Abstimmung über die Wichtigkeit der einzelnen Punkte
 - e. Diskussion des vorläufigen Abstimmungsergebnisses (Zeitlimits als Druckmittel für Konsens nutzen)
 - f. Abschließende Abstimmung

Konsensuskonferenz:

Für sie ist wiederum die Expertengruppe des Gebietes das Steuergremium. Sie hebt den Wert der Leitlinien auf eine höhere Stufe. Dabei werden von der Expertengruppe vorformulierte Fragen an alle Konferenzteilnehmer verschickt. In der Konferenz beraten darüber ein Panel, Experten als Sprecher und ein ausgewähltes Auditorium (ca. 80 - 100 Teilnehmer). Das Ergebnis muß am Konferenzende festgeschrieben werden.

Delphikonferenz:

In ihr verschickt die Expertengruppe vorformulierte Fragen an weitere Experten und an Anwender (andere Gebietsärzte), insgesamt wieder 50 - 100. Nach Erhalt der Antworten werden die Fragen erneut mit dieser Zusatzinformation an die Teilnehmer verschickt (2. Runde). In der Delphikonferenz sind damit die Teilnehmer füreinander anonym. Das Ergebnis der 2. Runde wird dann festgeschrieben.

22.7 Oxfordkriterien zur Evidenzbewertung (2009)

Kriterien zur Evidenzbewertung des Centre of Evidence-Based Medicine [136]

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR ^o validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR ^o with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval ^o j)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR ^o validated in a single population	Validating ^{oo} cohort study with good ^o " " " reference standards; or CDR ^o tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up ^{oooo}	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none [§]	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts ^o " "	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses ^o " " " "
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR ^o or validated on split-sample ^{§§§} only	Exploratory ^{oo} cohort study with good ^o " " " reference standards; CDR ^o after derivation, or validated only on split-sample ^{§§§} or	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sen-

			databases		sitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies		SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.

Notes

Users can add a minus-sign "-" to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because:

- **EITHER** a single result with a wide Confidence Interval
- **OR** a Systematic Review with troublesome heterogeneity.

Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate Grade D recommendations.

*	By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a “-” at the end of their designated level.
“	Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)
“i	See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.
§	Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it.
§§	By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.
§§§	Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into “derivation” and “validation” samples.
” “	An “Absolute SpPin” is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An “Absolute SnNout” is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis.
“i”i	Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.
” ” “	Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the ‘test’ is included in the ‘reference’, or where the ‘testing’ affects the ‘reference’) implies a level 4 study.
” ” ” “	Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.
**	Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are ‘significant’.
***	By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in

	favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.
****	Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1-6 months acute, 1 – 5 years chronic)

Grades of Recommendation

A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies <i>or</i> extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies <i>or</i> extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence <i>or</i> troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level