

Vortrag 1:

Aktuelle Schwerpunkte des NIAAA für die Forschung zu Fetalen Alkoholspektrum-Störungen (FASD)

Die Folgen von Alkohol für die Schwangerschaft und den Nachwuchs wurden schon im Altertum beobachtet, die teratogene Wirkung des Alkohols wurde vor drei Jahrzehnten erforscht. Die Folgen von Alkoholabusus während der Schwangerschaft, die sogenannten Fetalen Alkoholspektrum-Störungen (FASD), stellen in den Vereinigten Staaten die häufigste, vermeidbare Ursache für Geburtsdefekte und Entwicklungsstörungen dar. Seit drei Jahrzehnten ist das „National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism“ (NIAAA) allen voran bemüht, die wesentlichen Merkmale des FAS und der damit verbundenen Störungen auf der biologischen und der Verhaltensebene zu verstehen, die Diagnostik von FASD zu verbessern und die Öffentlichkeit auf effektiven Wegen zu sensibilisieren - mit dem Ziel, diese vermeidbare Ursache für Behinderungen zu reduzieren und/oder völlig zu verhindern. Weitere Ziele sind die Entwicklung von Medikamenten zum Schutz des Ungeborenen, wenn andere Vorsorge- und Behandlungsversuche wirkungslos bleiben, sowie die Entwicklung von Behandlungsstrategien für Kinder und Erwachsene mit einer FASD, die ihre Lebensqualität erhöhen.

In seinem Vortrag wird Dr. Warren die Geschichte und den aktuellen Forschungsstand bei FASD beleuchten. Zudem wird er künftige Forschungsfragen und -schwerpunkte des NIAAA diskutieren. Dazu gehört, wie man Betroffene erkennen kann, wie FASD bei Patienten ohne dysmorphe Stigmata festgestellt werden kann und wie das Wissen über den neurobehavioralen Phänotyp für die Entwicklung von geeigneten klinischen und pädagogischen Behandlungsstrategien genutzt werden kann. Des Weiteren müssen Möglichkeiten zur Veränderung von klinischen Behandlungsstandards sowie zur Veränderung sozialer Normen in der Gesellschaft im Mittelpunkt des Forschungsinteresses stehen, genauso wie die Erforschung der zugrundeliegenden Wirkmechanismen, über die Alkohol zu FAS und zu FASD führt. Dabei müssen Genetik und Epigenetik, die Schädigung von Zellen und die Entwicklung des Neurotransmitter-Systems berücksichtigt werden.

Kenneth Warren, Ph.D.
kwarren@mail.nih.gov

Acting Director

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA)
National Institutes of Health (NIH)

Peggy Murray
pmurray@willco.niaaa.nih.gov

Senior Advisor for International Research

Vortrag 2:

Diagnostik von FASD: Vorstellung des 4-Digit Diagnostic Code
(Kodierung der Diagnose in Form einer 4-stelligen „Kennzahl“)

Die medizinischen und forschungsbezogenen Daten von mehr als 1000 Patienten, diagnostiziert in Kliniken des „Netzwerks zur Diagnostik und Prävention von FAS im Staat Washington“ (WA State FAS DPN), bildeten im Jahre 1997 die Grundlage für die Entwicklung des 4-Digit Diagnostic Codes. Dieses Diagnose-System wurde für die Nutzung durch ein interdisziplinäres FASD-Diagnose-Team konzipiert. Die vier Stellen des Codes stehen für den Ausprägungsgrad die vier wesentlichen diagnostischen Merkmale des Fetalen Alkoholsyndroms in folgender Reihenfolge: (1) Wachstumsminde rung, (2) Phänotyp eines FAS-Gesichts (3) Schädigung/Dysfunktion des Zentral-Nervensystems (ZNS), (4) Pränatale Alkoholexposition.

Der Ausprägungsgrad jedes Merkmals wird, unabhängig von den anderen, mithilfe einer vierstufigen Skala eingeschätzt: „1“ bedeutet, dass das FAS-Merkmal überhaupt nicht vorliegt, „4“ steht für das klar erkennbare, „klassische“ FAS-Merkmal. Insgesamt gibt es 256 mögliche Kombinationen oder 4-Digit Diagnostic Codes, beginnend bei 1111 bis hin zu 4444. Jeder 4-Digit Diagnostic Code gehört zu einer von 22 eindeutigen, klinischen Diagnose-Kategorien (benannt mit Buchstaben von A bis V).

Sieben dieser 22 Diagnose-Kategorien (A-C und E-H) fallen unter den allgemeinen Begriff der FASD: A. FAS/alkoholexponiert, B. FAS/unbekannte Alkoholexposition, C. Partielles FAS/alkoholexponiert, E-F. Statische Enzephalopathie/alkoholexponiert (SE/AE), und G-H. neurologische Entwicklungsstörung/alkoholexponiert (ND/AE).

Die Effizienz des 4-Digit Diagnostic Codes wurde in der medizinischen Fachliteratur (Peer-Review) mehrfach nachgewiesen. Kürzlich bestätigte eine Bildgebungs-Studie (MRI/MRS/fMRI) mit betroffenen Kindern die nach dem 4-Digit Diagnostic Code definierten Diagnosen ND/AE, SE/AE und FAS/PFAS als drei klinisch voneinander abgrenzbare diagnostische Subgruppen innerhalb der FASD, mit steigendem Beeinträchtigungsgrad. Diagnostische Hilfsmittel (z.B. Diagnose-Leitlinien, Orientierungshilfen für die Beurteilung von Lippe und Philtrum, Software für die computergestützte Analyse der FAS-Gesichtsmerkmale, einseitiges, elektronisches Diagnostik-Formular) sowie ein Online-Kurs zum 4-Digit Code sind unter www.fasdpn.org abrufbar.

Seit mehr als 10 Jahren wird der 4-Digit Diagnostic Code weltweit erfolgreich für Diagnostik, Screening und Verlaufsbeobachtungen bei FASD eingesetzt.

Susan J. Astley, Ph.D.
astley@u.washington.edu

Professor of Epidemiology/Pediatrics

Director WA State FAS DPN
University of Washington

Vortrag 3:

Pathologische Gehirnveränderungen bei FAS

Kurz nach der Erstbeschreibung des FAS (1973) wurde deutlich, dass das sich entwickelnde Gehirn durch pränatale Alkoholexposition schwer beeinträchtigt werden kann. Frühe Autopsie-Studien berichteten von einer diffusen, ausgedehnten Desorganisation des Zentralnervensystems, mit Mikrocephalie, Migrationsfehlern und Anomalien der Ventrikel, des Corpus callosum, der Basalganglien und des Kleinhirns. Unterdessen stieg, beginnend in den frühen 1990ern, die Anzahl der Forschungsergebnisse, die mithilfe der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) spezifische Veränderungen in den Gehirnen von Menschen fanden, die – mit oder ohne Diagnose FAS – vorgeburtlich großen Mengen an Alkohol ausgesetzt waren. In den frühen Studien wurden quantitative Strukturanalysen zur Bestimmung von Größe und/oder Volumen bestimmter Gehirnstrukturen durchgeführt. Verkleinerungen bestimmter Bereiche des Großhirns, des Kleinhirns, der Basalganglien und des Corpus callosums wurden festgestellt. Später wurde eine relative Hypoplasie der weißen Substanz bei entsprechend höherer Dichte der grauen Substanz beschrieben, genau in den Bereichen, in denen lokale Größenunterschiede nachgewiesen sind. Ferner weisen Studien mit Diffusions-Tensor-Bildgebung (DT-MRI), im Vergleich zu Kontrollpersonen, auf einen höheren Grad an Desorganisation vieler Nervenbahnen in der weißen Substanz alkoholexponierter Personen hin.

In aktuellen Studien ließ der Einsatz der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) erkennen, dass es feine Abweichungen in den Hirnfunktionen alkoholexponierter Personen gibt während der Bearbeitung von Aufgaben zum räumlichen Arbeitsgedächtnis, zur Aufmerksamkeit, zum verbalen Erinnerungsvermögen und zur Reaktionshemmung. Typischerweise fand man bei Menschen mit pränataler Alkoholexposition eine erhöhte frontale Aktivierung bei gleichzeitig herabgesetzter Aktivierung in Gehirnregionen, die augenscheinlich für bestimmte Aspekte einer Aufgabe zuständig sind (z.B. der Nucleus caudatus für Aufgaben zur Reaktionshemmung). Dieses Muster kann auf ein leistungsschwaches neuronales Netz hinweisen, dessen neuronales Leistungsvermögen bei kognitiven Aufgaben überlastet ist, oder es zeigt einen kompensatorischen Mechanismus, für den neuronale Kapazität bereitgestellt wird, um die Bewältigung einer Aufgabe zu unterstützen. Bedeutsamerweise stimmen die Abweichungen im Verhalten und in der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Menschen mit pränataler Alkoholexposition mit den funktionellen und strukturellen Veränderungen des Gehirns überein.

Auf Verhaltensebene haben diese Menschen Defizite in Exekutiven Funktionen, Schwierigkeiten in den Bereichen Aufmerksamkeit und Motorik sowie verschiedenste Lern- und Gedächtnisprobleme. Die Folgen pränataler Alkoholexposition für die Gehirnentwicklung sind heute ziemlich gut belegt und können lebenslang die funktionalen Fähigkeiten beeinträchtigen. Weiterführende Forschung wird die Zusammenhänge zwischen Veränderungen im Gehirn und gesellschaftlicher Funktionsfähigkeit zunehmend aufklären und hoffentlich zur Verbesserung der Behandlungsplanung führen.

Edward Riley, Ph.D.
eriley@mail.sdsu.edu

Professor and Director

Center for Behavioral Teratology
San Diego State University

Vortrag 4:

ADHS bei Kindern mit FASD

Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist neben den im Namen verankerten Leitsymptomen auch noch durch mangelnde Impulskontrolle gekennzeichnet und mit einer durchschnittlichen weltweiten Häufigkeit von 5 % eine der häufigsten psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter. Für viele Betroffene stellt ADHS eine chronische, lebenslange Störung mit Beeinträchtigungen in zahlreichen Lebensbereichen dar. In der Verursachung spielen zahlreiche Faktoren zusammen. Sicher ist eine neurobiologische Basis der Störung mit zusätzlichen verstärkenden bzw. unterhaltenden Bedingungen aus der Umwelt.

In dem Ursachengefüge kann der Alkoholkonsum der Mutter in der Schwangerschaft eine Rolle spielen. Dabei spielt einerseits die Erbllichkeit eine Rolle, wie neuere Forschungsergebnisse gezeigt haben. So entwickeln Zwillinge mit einer familiären Alkoholbelastung eher eine ADHS. Ferner tragen Veränderungen an dem Dopamintransporter-Gen (DAT), welches den Hirnstoffwechsel des Botenstoffs Dopamin steuert, in Verbindung mit mütterlichem Alkoholkonsum während der Schwangerschaft offensichtlich zur Entwicklung von ADHS bei.

Studien an Kindern mit FASD haben die hohe Rate von Symptomen einer ADHS aufgezeigt. Die Berliner Studien des Referenten haben diesen Zusammenhang in mehreren Ansätzen und verschiedenen Stichproben eindrücklich nachgewiesen. Dabei konnte gezeigt werden, dass diese Probleme sehr langfristig bestehen bleiben können. Neben ADHS haben Kinder mit FASD aber auch noch eine hohe Rate anderer psychischer Störungen und eine ungewöhnlich hohe Rate an geistiger Behinderung und speziellen Lernstörungen.

Eine kleine Zahl von wissenschaftlichen Studien hat gezeigt, dass ADHS bei FASD besondere Kennzeichen trägt, die zu einer Unterscheidung gegenüber ADHS ohne FASD beitragen. Hierzu zählen der frühere Beginn, der größere Anteil der Untergruppe der reinen Aufmerksamkeitsdefizitstörung ohne Hyperaktivität (ADS) und ein hoher Anteil gleichzeitig bestehender anderer Störungen und Krankheiten.

Während bei Kindern mit ADHS ohne FASD die medikamentöse Behandlung mit Stimulanzien sehr erfolgreich ist, muss aufgrund sehr wenig vorliegender Forschung vorläufig festgestellt werden, dass die Ergebnisse mit der gleichen Behandlung bei FASD vergleichsweise weniger günstig ausfallen. Insgesamt ist die Forschung über eine erfolgreiche Rehabilitation von Kindern mit FASD noch relativ wenig entwickelt. Sie bedarf dringend verstärkter Anstrengungen, um die Lebenssituation der betroffenen Kinder zu verbessern.

Hans Christoph Steinhausen, MD, Ph.D., DMSc
hces@rn.de

Lehrstuhl für Kinder- und Jugendpsychiatrie

Psychiatrische Klinik Aalborg
Universitætskrankenhaus Århus

Vortrag 5:

Sekundäre Beeinträchtigungen bei Erwachsenen mit FASD

Primäre Beeinträchtigungen, die FASD zugeordnet werden, sind die Schädigung des Gehirns sowie die Probleme, die sich unmittelbar aus der Hirnschädigung ergeben, beispielsweise Erinnerungs- und Aufmerksamkeitsdefizite.

Sekundärbeeinträchtigungen (etwa Schulabbrüche oder Gesetzeskonflikte) sind im Gegensatz dazu Probleme, die bei Betroffenen von FASD nicht angeboren sind, sondern aus der Hirnschädigung resultieren.

Dr. Grant wird eine Studie aus Seattle vorstellen, in der ungünstige Auswirkungen auf den Lebensweg bei Patienten mit FAS und FAE (N=415) untersucht wurden. Zudem wurde der Einfluss von Umgebungsbedingungen auf Art und Ausprägung dieser Auswirkungen abgeschätzt. Die Studie belegt, dass Intelligenz, Erfolg und Anpassungsfähigkeit im Gruppennschnitt wesentlich unter dem Bevölkerungsdurchschnitt liegen. Nur 13% der Betroffenen ohne sonstigen Rechtfertigungsgrund für Leistungen der Behindertenhilfe erfüllten das Kriterium einer Intelligenzminderung (IQ<70), um Anspruch auf diese Leistungen zu haben. Die Lebenszeit-Prävalenz ausgewählter Sekundärbeeinträchtigungen liegt für Schulabbrüche bei 61%, für Gesetzeskonflikte bei 60%, 50% der Betroffenen werden mindestens einmal zwangsuntergebracht (wie Gefängnis oder stationäre Einweisungen), 49% zeigen unangemessenes Sexualverhalten und bei 35% finden sich Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch. Schutzfaktoren wie eine frühere Stellung der Diagnose FAS oder FAE oder das Aufwachsen in einem wohlwollenden und stabilen Umfeld erhöhen die Chance, von diesen nachteiligen Auswirkungen verschont zu bleiben, um das Zwei- bis Vierfache.

Der Vortrag wird Informationen geben zum Verhaltensphänotyp bei FASD, unter Berücksichtigung der Defizite in Exekutiven Funktionen und der schwach ausgeprägten Habituation, und wird auch klinische Auswirkungen dieser Verhaltensweisen beinhalten. Die Referentin wird die Ergebnisse einer Studie über das psychosoziale Profil und die Lebensqualität von 19 jungen Frauen mit FASD oder Verdacht auf FASD vorstellen. Verglichen mit Standardwerten und Kontrollgruppen, schnitt diese Gruppe in jedem der erhobenen Kennwerte schlechter ab, wobei Frauen mit einer vermuteten, nicht diagnostizierten FASD, schlechtere psychosoziale Werte aufwiesen. Dr. Grant wird das erhöhte Suizidrisiko bei Patienten mit FASD diskutieren. Den Abschluss werden Empfehlungen bilden, wie jeder, der in der praktischen Patientenversorgung tätig ist, zur Prävention von FASD beitragen kann.

Therese Grant, Ph.D.
hgranttm@u.washington.edu

Associate Professor of Psychiatry and Behavioral Sciences

Director Fetal Alcohol Drug Unit
University of Washington School of Medicine

Vortrag 6:

Humangenetische Aspekte und Differentialdiagnostik zum Fetalen Alkoholsyndrom

Phänotypische Aspekte von 9 Fehlbildungs-Syndromen müssen differentialdiagnostisch bedacht werden, um faciale und weitere Merkmale eines Patienten endgültig der Diagnose Fetales Alkohol-Syndrom zuzuordnen:

Toluol-Embryopathie
Valproin-Embryopathie
Dubowitz-Syndrom
Floating-Harbor-Syndrom
Cornelia de Lange-Syndrom
Noonan-Syndrom
Sotos-Syndrom
Williams-Beuren-Syndrom
Trisomie 13

Ob der „4-Digit Diagnostic Code“ eine zuverlässige Methode zur sicheren Erfassung der Diagnose „Fetales Alkoholsyndrom“ ist, muss diskutiert und darf bezweifelt werden. Alle Patienten sollten also auch einem klinischen Genetiker vorgestellt werden.

Prof. Dr. Jürgen Kunze
juerg.kunze@t-online.de

Facharzt für Pädiatrie und Humangenetik
**Ehemaliger Leiter der Humangenetischen Beratungsstelle
Charité – Universitätsmedizin Berlin**