FASD UND KOMORBIDE STÖRUNGEN

Dr. Karin Hameister

Fachklinik für Kinderneurologie und Sozialpädiatrie

Sozialpädiatrisches Zentrum Unna Königsborn

4. FASD- Fachtagung am 10. April 2019

KOMORBIDITÄT

Bedeutet, dass ein weiteres diagnostisch abgrenzbares Krankheitsbild oder Syndrom zusätzlich zu einer Grunderkrankung vorliegt.

1. Gemeinsame Symptomatik / Psychopathologie
2. Gemeinsame Ätiologie
3. Spezifische Behandlungsstrategien
4. Gemeinsame Behandlungsstrategien
5. Fazit

GEMEINSAME SYMPTOMATIK / PSYCHOPATHOLOGIE

I.

VORSTELLUNGSGRUND „VERHALTEN IM ALLTAG“

- Motorische Unruhe, Hyperaktivität, gesteigerter Bewegungsdrang, getrieben sein, innere Unruhe, Bewegungsstereotypien mit Flattern
- Impulsivität - geringe Frustrationstoleranz, Neigung zu Wutanfällen
- Eingeschränktes Spielverhalten - keine eigenen Spielideen
- Gedächtnisprobleme – vergesslich, kurze Konzentration
- Kommunikations- und Sprachprobleme - spricht exzessiv, springt im Thema
- Unreife - spielt gerne mit jüngeren Kindern
- Lernprobleme ...nicht nur schulisch, auch Lernen im Alltag und aus pädagogischer Konsequenz

PSYCHOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

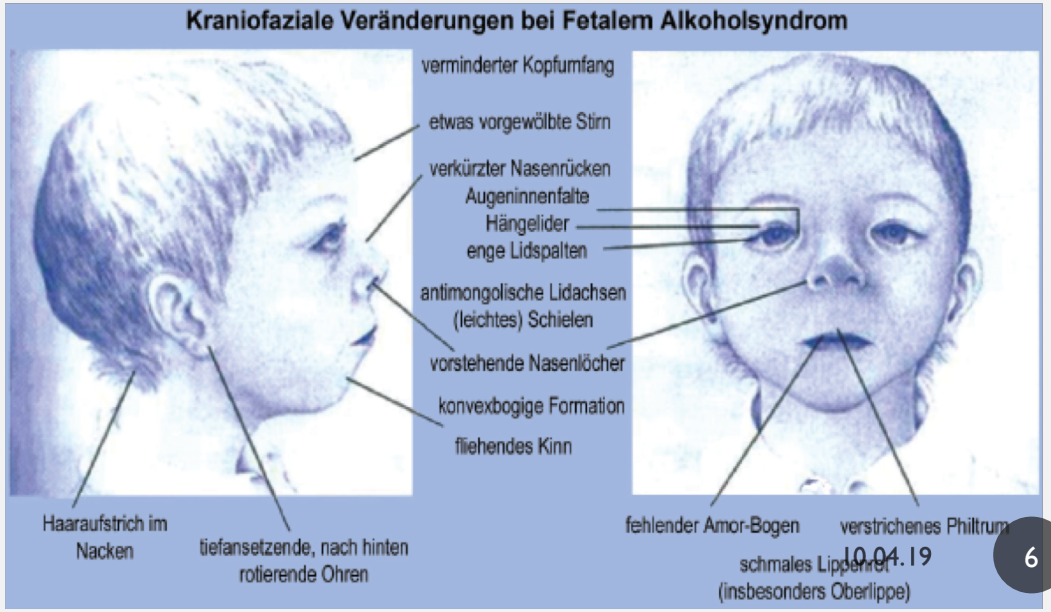
- Schulschwierigkeiten - Lernbehinderung
- Leistungseinbußen im logischen Denken und beim Lösen komplexer Aufgaben, besonders beim Rechnen
- Störung der intellektuellen Verarbeitungsprozesse wie Abstraktionen, Symbolisationen, Erfassen von Sinnzusammenhängen und Konzeptbildung

---

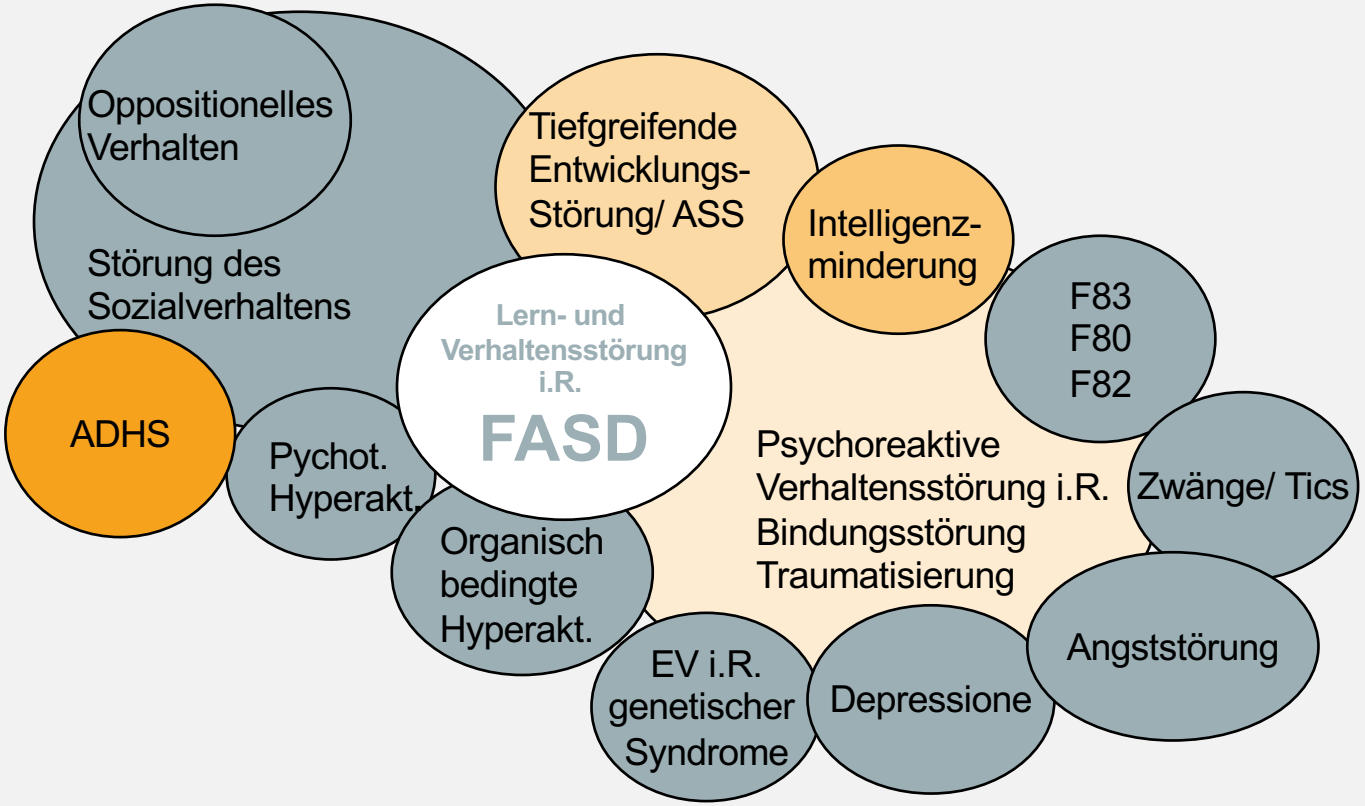
- Die Einschränkungen der intellektueller Fähigkeiten sind auch bei optimaler Förderung nicht reversibel.
- Die praktische Intelligenz im Alltag, Lernstrategien und Kompensationsmechanismen sind förderbar.

DIAGNOSE: FAS

- Wachstum/ Mikrocephalie
- Faciale Dysmorphien
- Entwicklung: Verhalten, Lernen
- Alkohol in der SSH ja/ nein
- Differentialdiagnostik



DIFFERENTIALDIAGNOSTIK UND KOMORBIDE STÖRUNGEN



Gemeinsame und überlappende Symptome, auf Verhaltens- und Affektebene

FUNKTIONELLE ZNS-AUFFÄLLIGKEITEN

- spezifisches neuropsychologisches Leistungsprofil existiert nicht[1], da
  - Schädigung global oder multifokal erfolgt und nicht auf einen abgegrenzten Bereich des Gehirns beschränkt ist
- Kernproblematik:
  - Beeinträchtigungen der Exekutivfunktionen[2]
  - Aufmerksamkeitsprobleme
  - Hyperaktivität

([1] Astley et al. (2009); [2] Wagner (2013); [3] Bell et al (2010))

KOMORBIDE STÖRUNGEN

Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)	52,9 %
Conduct Disorder (CD)	7,0 %
Oppositional Defiant Disorder (ODD)	12,9 %
Autism Spectrum Disorders (ASD)	2,6 %

Vielfach erhöhtes Risiko gegenüber Normalpopulation

ADHD	15x
CD	3x
ODD	5 x
ASD	2 x

Popova, S. & Rehm, J. *Biochem Cell Bio*, 2018

Comorbidity of fetal alcohol spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis

Svetlana Popova, Shannon Lange, Kevin Shield, Alanna Mihic, Albert E Chudley, Raja A S Mukherjee, Dennis Bekmuradov, Jürgen Rehm

Lancet 2016; 387: 978–87
Published Online January 5, 2016
http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01345-8

Summary

Background Fetal alcohol spectrum disorder (FASD) is related to many comorbidities because of the permanent effects of prenatal alcohol exposure on the fetus. We aimed to identify the comorbid conditions that co-occur in individuals with FASD and estimate the pooled prevalence of comorbid conditions occurring in individuals with fetal alcohol syndrome (FAS).

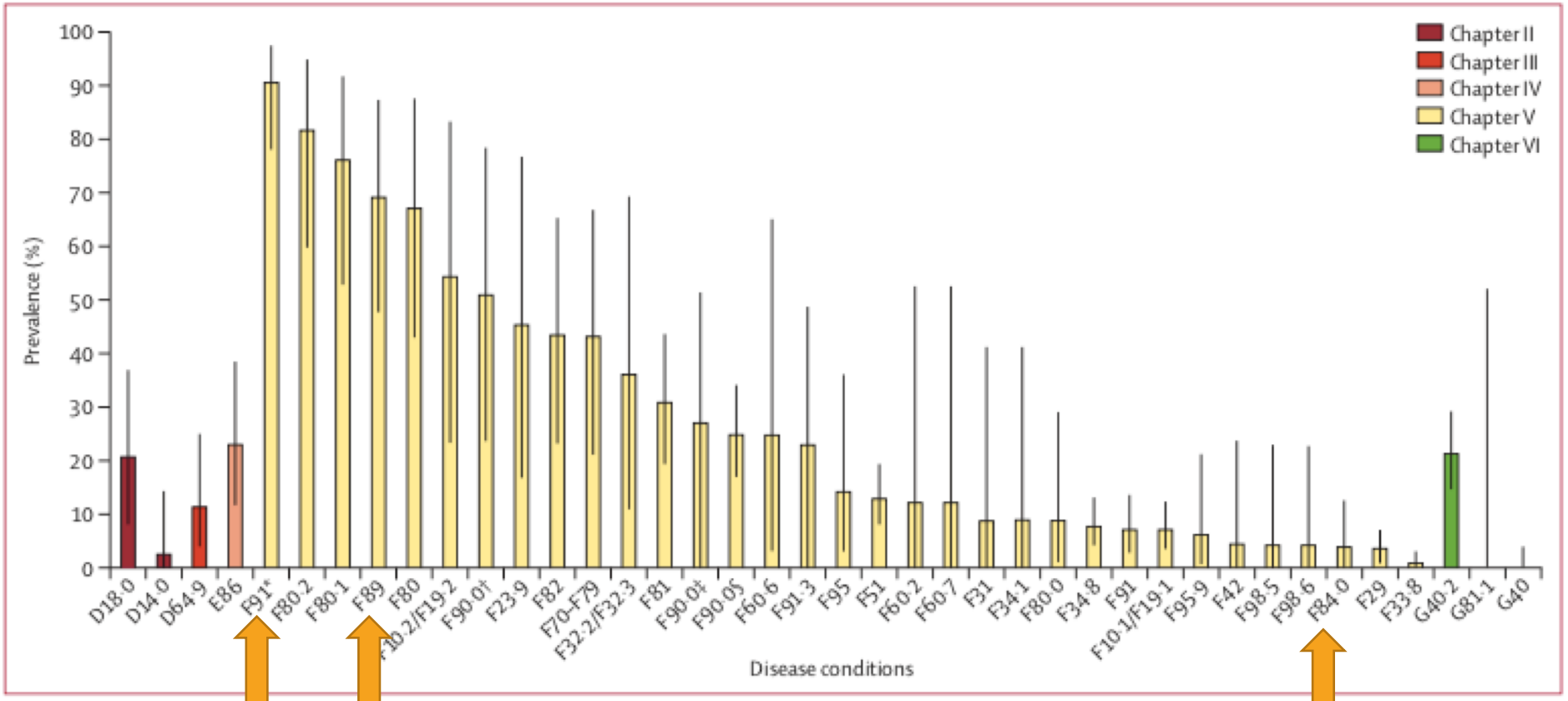


Figure 2: Prevalence of disease conditions belonging to ICD-10 chapters II, III, IV, V, and VI found to occur in individuals with fetal alcohol syndrome

ADHS UND FASD

- Diagnostische Unterscheidung zw. ADHS und FASD ist schwierig
- ADHS: Prävalenz von 4,8 % aller Kinder- und Jugendlichen (KiGGS)
  (Trias: Hyperaktivität, Impulsivität, Aufmerkeitsstörug)

  am häufigsten diagnostizierte psychische Störung im Kindesalter (Döpfner, 2005)

  häufigste komorbide Störung bei FASD
- Kinder mit FASD haben gegenüber der Gesamtpopulation ein 6-(15-fach) erhöhtes Risiko für ein ADHS (Brownell et al., 2013)
- Kinder mit ADHS haben größere Probleme mit dem Fokussieren und dem Aufrechterhalten der Aufmerksamkeit
- Kinder mit FASD haben Schwierigkeiten die Aufmerksamkeit zu verlagern, Information zu verstehen und Problem zu lösen (Mattson et al., 2011)

DIFFERENZIERUNG

- Anamnese (pränatale Risikofaktoren, frühkindliche Entwicklung, mütterliche Belastungsfaktoren, andere Erkrankungen in der Familie...)
- Verlauf im diagnostischen und therapeutischen Prozess
- Kindlichen Entwicklung als Verlauf

BINDUNG/ TRAUMAFOLGESTÖRUNG UND FASD

	Bindung/ Trauma	**FASD**
distanzlos	wird in stabiler Bindung oft besser	kann bei **sehr** intensivem Üben etwas besser werden
Anpassung	kontrollierend (rückläufig)	Anpassung an Veränderungen bleibt erschwert
Unruhe	rückläufig, wenn emotional stabil	zunehmend bei Reizüberflutung
Regeln	nicht befolgen (Abwehr, Angst) - rückläufig	vergessen/nicht erfassen von Regeln

GEMEINSAME ÄTIOLOGIE

2.

GEMEINSAME ÄTIOLOGIE

nachgewiesen von:

ADHS und geistige Behinderung [1, 4]
ADHS und Autismus, geistige Behinderung [2, 3]
Autismus, Epilepsie und geistige Behinderung [5, 6]

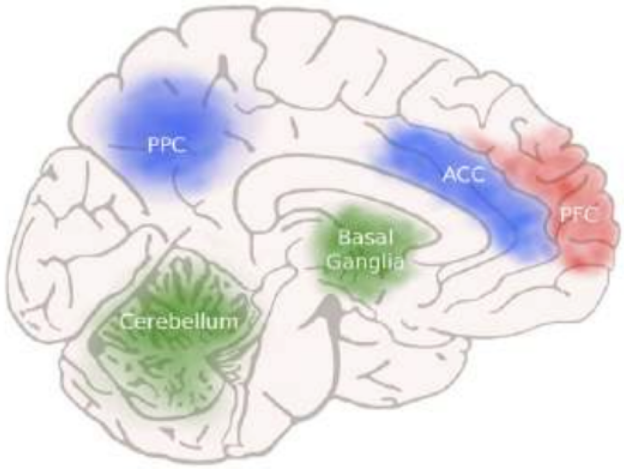
1 Ronald A et al. Evidence for overlapping genetic influence... J Child Psychol Psychiatr 2008; 49(5): 535-542
2 McCarthy J. Children with autism spectrum... Curr Opin Psychiatr 2007; 20(5): 472-476
3 Holtmann M et al. ADHD symptoms in PDD... Psychopathology 2007; 40(3): 172-177
4 Kuntsi J et al. Co-occurence of ADHD and... Am J Med Genet – Neuropsychiatr Genet 2004; 124(B1): 41-47
5 Steffenburg S et al. Autism spectrum disorders in children... Dev Med Child Neurol 2003; 45: 724-730
6 Deonna T et al. Autistic spectrum disorder... Epilepsia 47(Supp2): 79-82

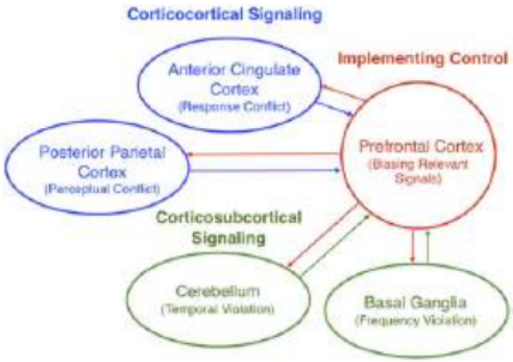
NETZWERKSTÖRUNG ADHS

fMRI –Studien:
Veränderungen der Aktivität in fronto-striatalen und parietalen Netzwerken
Unteraktivierungen im anterioren Cingulum und ventralen bzw. dorsolateralen Präfrontalkortex

Atypical Prefrontal Connectivity in Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder: Pathway to Disease or Pathological End Point?

Conor Liston, Matthew Malter Cohen, Theresa Teslovich, Daniel Levenson, and B.J. Casey

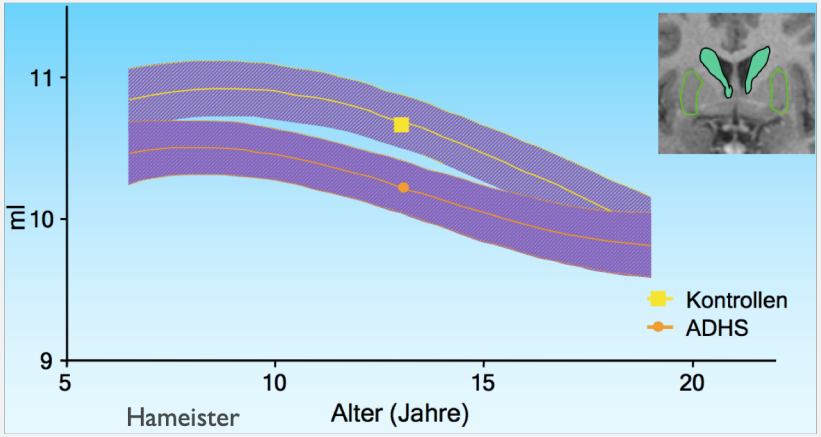




(Biol Psychiatry, 2011; 69:1168-1177)

NEUROANATOMIE ADHS

Gehirn kleiner (~4%)
Frontallappen rechts (~8%)
Basalganglien kleiner (~6%)
Cerebellum kleiner (~12%)



Volumetrische Unterschiede manifestieren sich früh (~6 Lj.)

Korrelieren mit ADHS-Schweregrad

Unabhängig von der Stimulantienbehandlung

(z.B. Giedd et al., 2001, Castellanos et al., 2002)

Contents lists available at ScienceDirect

Alcohol

journal homepage: http://www.alcoholjournal.org/

Selective reduction of cerebral cortex GABA neurons in a late gestation model of fetal alcohol spectrum disorder

John F. Smiley [a,b,*], Mariko Saito [a,b], Cynthia Bleiwas [a], Kurt Masiello [a], Babak Ardekani [a], David N. Guilfoyle [a], Scott Gerum [a], Donald A. Wilson [a,c], Csaba Vadasz [a,b]

[a] Nathan Kline Institute for Psychiatric Research, Orangeburg, NY, USA
[b] Department of Psychiatry, New York University Medical Center, New York, NY, USA
[c] Department of Child and Adolescent Psychiatry, New York University Medical Center, New York, NY, USA

Mausmodell: Anatomische Untersuchung der Gehirnstrukturen und –dicke

- Kortikale Oberfläche reduziert, Architektur nicht beeinträchtigt
- Absolute Neuronenanzahl um 8% reduziert, GABA-erge Neurone um >30%
- Selektive Reduktion der GABA-ergen Neurone im gesamten Kortex

⟹ ein neurobiologisches Korrelat zu Verhaltensstörungen und Gedächtnisfunktion

(Alcohol 49;2015; 571-580)

Moderate Prenatal Alcohol Exposure Alters Functional Connectivity in the Adult Rat Brain

Carlos I. Rodriguez, Suzy Davies, Vince Calhoun, Daniel D. Savage, and Derek A. Hamilton

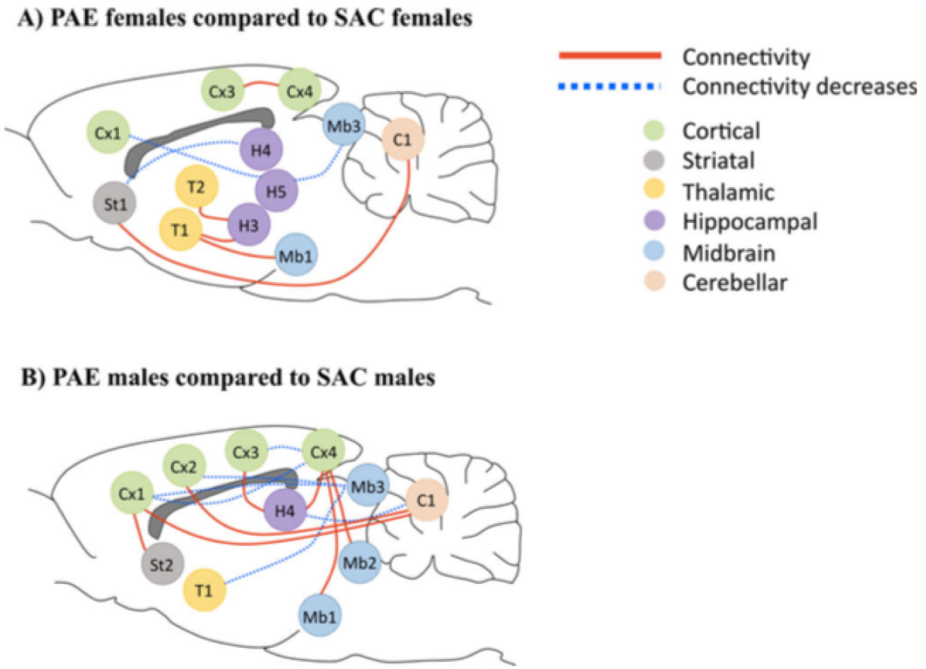
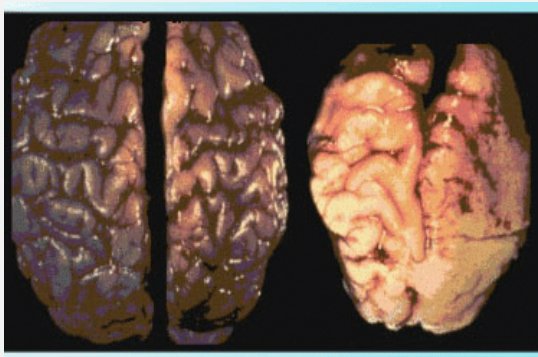


Fig. 5. Connectivity changes in PAE animals relative to their respective treatment condition and sex appropriate controls; females (**A**), males (**B**). Circles represent approximate component location in 2-dimensional space. Lines represent statistically significant changes in connectivity revealed by 2-sample *t*-tests conducted on the pairwise correlation coefficients between components (Fig. 4B,C). Solid red lines correspond to an increase in connectivity whereas dotted blue lines correspond to decreases in connectivity. Component labels and corresponding anatomical coordinates are listed in Table 2.

(Alcoholism: Clinical and experimental Research; Oct.2016; 40)

PATHOGENESE FAS

- Alkohol ist plazentagängig - direkte teratogene Schädigung
- Alkohol und Acetaldehyd – Plazenta - fötaler Kreislauf – Abbau im Föten 10 x langsamer wegen Unreife der Leber → toxische Substanzen schädigen als Mitosegift die Zellteilung, wirken direkt auf die Organogenese und die Hirnentwicklung
- Nervenzellen bilden weniger Spines aus – damit Reduktion des neurolalen Netzwerk
- Beschleunigung der Apoptose
- Reduktion der GABA-ergen Neurone (Korrelation zu Gedächtnis und Verhalten)
- Gestörte Konnektivität der Hirnareale
- **diffuse Schädigung des Gehirns** (Exekutivfunktionen/ Lernfunktionen)



normales Gehirn eines 6 Wochen alten Babys

geschädigtes Gehirn eines 6 Wochen alten Babys mit FAS

Photo: Sterling Clarren, MD

SPEZIFISCHE BEHANDLUNGSSTRATEGIEN

4.

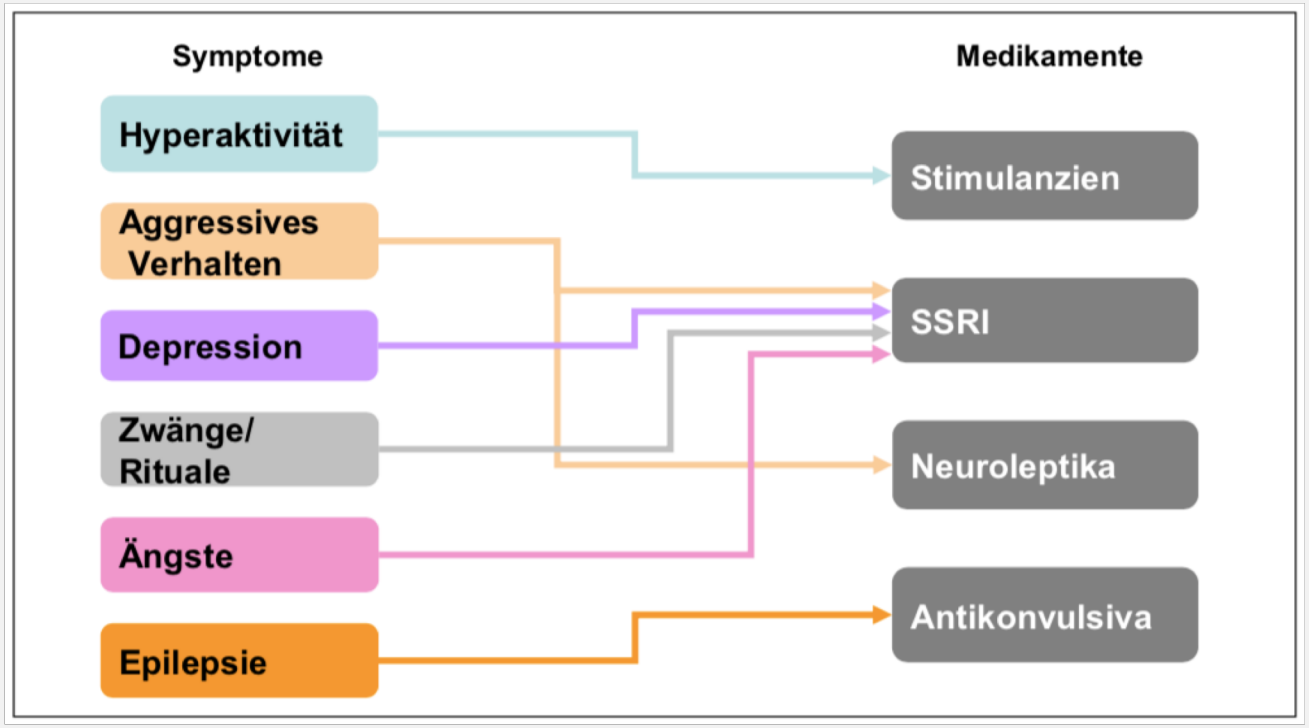
ASS UND ADHS

Grundsätzlich stehen zur Verfügung:

- Atypische Neuroleptika/niederpotente NL
- Stimulanzien
- Atomoxetin
- Antidepressiva (v.a.SSRI)
- Stimmungsstabilisatoren/ Antikonvulsiva

MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG

Medikation zur Behandlung der "Begleitsymptomatik" ggf. sinnvoll



(Findling, 2005; Kind & Bostig, 2006 Poustka & Poustka, 2007 und 2011)

MELATONIN

- Gebildet in Epiphyse, synthetisiert aus L-Ttrypophan und Serotonin
- Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus, anti-inflammatoische Eigenschaften, Immunantwort, Regulation der synaptischen Aktivität
- Abweichungen der zirkadianen Sekretion von Melatonin bei ASS (Rossignol 2011)
- geringere Melatoninkonzentration im Serum und Urin (Brzezinski et al., 2005; Kulmann et al., 2000, Tordjman et al., 2005)
- Höhere Konz des Melatonin- Metaboliten im Urin positiv assoziiert mit prozentualem Anteil an Tiefschlaf (N3 Wellen, Leu et al., 2010)
- **Melatonin:** schlafanstoßende Wirkung, Verbesserung hinsichtl. Einschlaflatenz und der Schlafdauer, positive Effekte auf Angst und andere Verhaltensprobleme in offenen Studien persistierende Wirkung (Wright et al., 2010, Wasdell et a., 2008; Garstang et al., 2006)

NEUROFEEDBACK

- Neurobiologische Indikation bei ADHS (mehr Anteile langsamer Frequenzen im EEG (Lubar et al., 1999; Barry et al. 2002), Untererregung bei Verarbeitung von Reizen (Banaschewski & Brandeis, 2007)) → Das heißt, man geht davon aus, das ADHS durch eine Untererregung bestimmter Gehirnregionen mit verursacht wird. Hier setzt Neurofeedback an!
- Die positive Veränderung der Hirnaktivität wird als Erfolg auf dem Bildschirm sichtbar
- Diese Selbstregulation kann zu einer dauerhaften positiven Veränderung im Gehirn führen

NEUE MEDIKAMENTÖSE ANSÄTZE

- Pränatale Zufuhr von Antioxidatien, Ernähungsergänzungsmittel, Folsäure
- Neuroaktive Peptide / Oxytocin
- neurotrophe Wachstumsfaktoren
- Glutamat- bzw GABA- Stoffwechsel
- Omega-3 Fettsäuren

(Alcoholism: Clinical und Experimental Research; Aug.2016;40)

An Update on Fetal Alcohol Syndrome—Pathogenesis, Risks, and Treatment

Keshav K. Gupta, Vinay K. Gupta, and Tomohiro Shirasaka

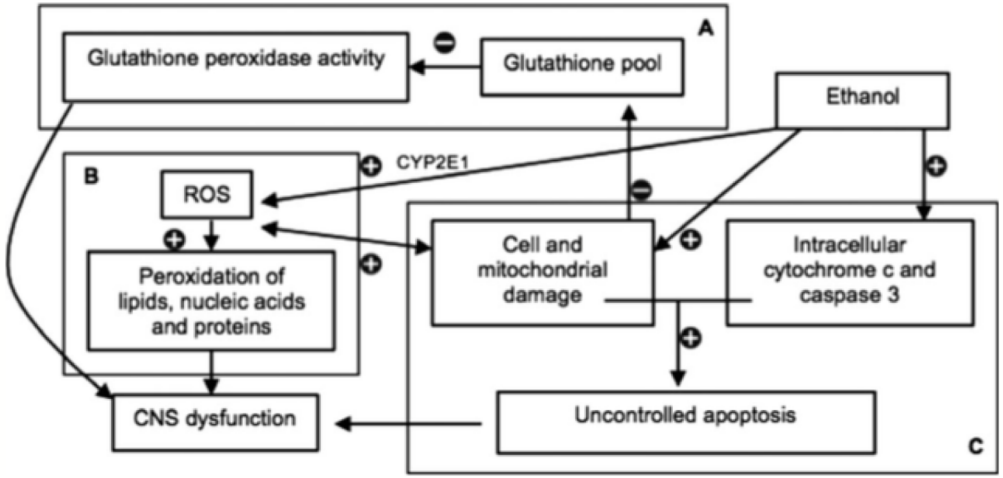


Fig. 1. Summary of ethanol (EtOH)-induced mechanisms of central nervous system (CNS) dysfunction. (**A**) Shows the indirect pathway for EtOH-induced oxidative stress with an overall reduction in glutathione peroxidase activity (an endogenous antioxidant). (**B**) Shows the direct pathway for EtOH-induced oxidative stress with peroxidation of lipids, nucleic acids, and proteins through free radicals and reactive oxygen species (ROS) generated as byproducts of alcohol metabolism by CYP2E1. Free radicals include hydroxyethyl and hydroxyl groups. (**C**) Other ways in which EtOH affects cells leading to damage to the fetus culminating in uncontrolled apoptosis via cell and mitochondrial damage and cytochrome c and caspase 3.

- Ethanol-induzierter oxidativer Stress mit einer reduzierten Aktivität der lutathion-Peroxidase (ein endogenes Antioxidanz)
- Ethanol-induziereter Oxidativem Stress mit Peroxidation von Lipiden, Nukleinsäuren und Proteinen durch freie Radikale
- Apoptose induziert durch mitochondrale Schädigung und Freisetzung von Cytochromen

GEMEINSAME BEHANDLUNGSSTRATEGIEN

4.

PÄDAGOGISCHE FÖRDERUNG

- Immer störungsbildbezogen / Leitsymptome/ was beeinträchtigt den Alltag?
- Heilpädagogische Förderung
- Frühförderung , IFF
- Sonderpädagogische Schulische Förderung

Verfasserin: Laura Lüders
Bilder: www.istock.de
Für Anregungen und bei Fragen wenden Sie sich bitte an: fasd-2015@gmx.de