

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie: Diagnostik des fetalen Alkoholsyndroms (FAS)

Version 1.0 – Mai 2012



Impressum

Auftraggeber

Prof. Dr. med. Florian Heinen, Dr. med. Dipl.-Psych. Mirjam Landgraf,
Leitlinienkoordinatoren

Deutsche Gesellschaft für Neuropädiatrie für die S3-Leitliniengruppe zur Diagnostik
des fetalen Alkoholsyndroms (FAS)

Titel

Evidenzbericht 2012 zur Diagnostik des fetalen Alkoholsyndroms (FAS)

Autoren/Bearbeitung

durch folgende Mitarbeiter des ÄZQ

- Dr. med. Monika Nothacker, MPH, Gynäkologin (Koordination und Redaktion)
- Carmen Khan, Internistin
- Dipl. Soz. Thomas Langer
- Dana Rütters, Informationsspezialistin
- Dr. med. Susanne Weinbrenner, MPH, Anästhesistin

Wir danken Frau Dr. Mirjam Landgraf herzlich für die fachliche Beratung und stetige
Unterstützung der Berichterstellung.

Anschrift des Herausgebers

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Gemeinsames Institut von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung

Leiter: Prof. Dr. med. Dr.rer.nat. Günter Ollenschläger

TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108
10623 Berlin

Tel.: 030 4005-2500

E-Mail: mail@azq.de

Internet: <http://www.azq.de>

Inhaltsverzeichnis

Impressum	1
Inhaltsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Zusammenfassung	8
1. Hintergrund und Auftrag	13
2. Fragestellungen	13
2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren des FAS.....	13
2.2 Diagnostische Kriterien des FAS	14
3. Methodik	14
3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	15
3.2 Datenbanken und Suchstrategien.....	16
3.3 Bewertung der Evidenz.....	16
4. Ergebnisse	18
4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche zur Diagnostik des FAS	18
4.1.1 Ergebnisse der Recherche in den Datenbanken PubMed und Cochrane....	18
4.1.2 Eingeschlossene Studien und Extraktion von Publikationen in Evidenztabelle.....	20
4.2 Aufbereitete Evidenz.....	20
4.2.1 Angaben zur Studienqualität.....	20
4.2.2 Inhaltliche Ergebnisse	21
4.2.3 Pränatale Alkoholerfassung/Screeningtools	21
4.2.4 Postnatales Screening und Diagnosestellung des FAS	23
4.2.5 Spezifische Kriterien des FAS	24
4.3 Evidenz von Einzelstudien - Wachstumsauffälligkeiten	28
4.4 Evidenz von Einzelstudien – faziale Auffälligkeiten	29
4.4.1 Publikationen vor 2001	29
4.4.2 Publikationen aus der aktuellen Recherche	30
4.5 Evidenz von Einzelstudien – funktionelle ZNS-Auffälligkeiten	33
4.6 Evidenz von Einzelstudien – strukturelle ZNS-Auffälligkeiten.....	37
4.7 Evidenz von Einzelstudien – Gewichtung des Alkoholkonsums	38
4.8 Zusammenfassung der inhaltlichen Ergebnisse	38
4.9 Fazit	40
5. Evidenztabelle	42
5.1 Evidenztabelle der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte	42
5.2 Evidenztabelle zu funktionellen ZNS-Auffälligkeiten.....	73

5.3	Evidenztable zu strukturellen ZNS-Auffälligkeiten	104
5.4	Evidenztable zu fazialen Auffälligkeiten	109
5.5	Evidenztable zu Wachstumsauffälligkeiten	121
6.	Literatur	125
7.	Anhang.....	131
7.1	Berücksichtigung von Leitlinien.....	131
7.2	Übersicht über eingeschlossene und extrahierte Studien.....	132
7.3	Perzentilenkurven Gewicht und Größe, Klug et al. 2003	150
7.4	Ausgeschlossene im Volltext gesichtete Studien.....	150
7.4.1	Ausgeschlossene Volltexte Thema Allgemeine Texte.....	150
7.4.2	Ausgeschlossene Volltexte Thema Wachstumsauffälligkeiten.....	152
7.4.3	Ausgeschlossene Volltexte Thema faziale Auffälligkeiten.....	152
7.4.4	Ausgeschlossene Volltexte Thema Alkoholkonsum der Mutter.....	153
7.4.5	Ausgeschlossene Volltexte Thema ZNS-Auffälligkeiten-funktionell	156
7.4.6	Ausgeschlossene Volltexte Thema ZNS-Auffälligkeiten-strukturell	163
7.5	Recherche zur Diagnostik des FAS	163
7.5.1	Rechercestategie in Pubmed am 31. Oktober 2011.....	163
7.5.2	Rechercestategie in Cochrane Library am 31. Oktober 2011	165
7.6	Recherche zur Epidemiologie des FAS	166
7.6.1	Rechercestategie in Cochrane Library am 12. Oktober 2011	167
7.7	Recherchen zu Risikofaktoren des FAS	169
7.7.1	Recherche vom 19. Oktober 2011	169
7.7.2	Recherche vom 9. Dezember 2011	170
7.8	Evidenzklassifikationssystem nach Oxford (March 2009).....	172

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Evidenztable zu funktionellen ZNS-Auffälligkeiten	73
Tabelle 2: Evidenztable zu strukturellen ZNS-Auffälligkeiten	104
Tabelle 3: Evidenztable zu fazialen Auffälligkeiten	109
Tabelle 4: Evidenztable zu Wachstumsauffälligkeiten	121
Tabelle 5: Eingeschlossene und extrahierte Studien: Allgemeine Publikationen	132
Tabelle 6: Eingeschlossene und extrahierte Studien zum Thema Wachstumsauffälligkeiten	133
Tabelle 7: Eingeschlossene und extrahierte Studien zum Thema faziale Auffälligkeiten	134
Tabelle 8: Eingeschlossene und extrahierte Studien zum Thema Alkoholkonsum der Mutter	136
Tabelle 9: Eingeschlossene und extrahierte Studien zum Thema funktionelle ZNS-Auffälligkeiten	138
Tabelle 10: Eingeschlossene und extrahierte Studien zum Thema strukturelle ZNS-Auffälligkeiten	147

Abkürzungsverzeichnis

4DDC	4-Digit Diagnostic Code
ABAS	Adaptive Behaviour System
ACOG	American Congress of Obstetricians and Gynecologists
ADD	Attention Deficit Disorder
ADHD	Attention Deficits Hyperactivity Disorder
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom Attention Deficits Hyperactivity Syndrom
AE	Alcohol exposed
ARND	Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorder
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANOVA	Analysis of Variance
ARND	Alcohol Related Neurodevelopmental Disorder
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under The Curve
BASC	Behavior Assessment System for Children
BMA	British Medical Association
BMI	Body Mass Index
BRIEF	Behavior Rating Inventory of Executive Function
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CASL	Comprehensive Assessment of Spoken Language
CAVLT	Childrens Auditory Verbal Learning Test
CBCL	Child Behavior Checklist
CD	Conduct Disorder
CDC	Centre of Disease Control
CDT	Carbodefizientes Transferrin
CEBM	Centre for Evidence Based Medicine
CELF	Clinical Evaluation of Language Fundamentals
CELF-P	Clinical Evaluation of Language Fundamentals - Preschool
CIFASD	Collaborative Initiative on Fetal Alcohol Spectrum

	Disorders
CMS	Children's Memory Scale
CNS	Central Nervous System
CPM	Coloured Progressive Matrices
CRS-R	Conners' Ratings Scales-Revised
CPT	Continuous Performance Test
CVLT-C	California Verbal Learning Test-Children's Version
D-KFS, D-KEFS	Delis Kaplan Executive Function System
DPN	Fetal Alcohol Syndrome Diagnostic And Prevention Network Diagnostic Guide
D-Score	Discriminant Score
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSS-ROCF	Diagnostic Scoring System-Rey-Osterrieth Complex Figure
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EEG	Elektroenzephalografie
ELT	Expressive Language Test
EMBASE	Excerpta Medica Database
EP	Evozierte Potentiale
EVT	Expressive Vocabulary Test
FABS	Fetal Alcohol Behavior Scale
FAEE	Fettsäure-Äthyl-Ester
FAS	Fetales Alkoholsyndrom
FASD	Fetal Alcohol Spectrum Disorders
FASDC	Fetal Alcohol Syndrome Diagnostic Checklist
FSIQ	Full Scale Intelligence Quotient
FU	Follow Up
GAC	General Adaptive Composite
GC-FID	Gas Chromatography/Flame Ionization Detection
GC-MS	Gas Chromatography/Mass Spectroscopy
GGT	Gamma Glutamyl Transferase
HTA	Health Technology Assessment
IED	Intra-Extra-Dimensional Set Shift

IOM	Institute of Medicine, USA
IPDA	“Questionario Osservativo per L’Identificazione Precoce delle Difficoltà di Apprendimento” – italienischer standardisierter Fragebogen zur Identifikation von Lernschwierigkeiten
IQ	Intelligenzquotient
IVA CPT	Integrated Visual and Auditory Continuous Performance Test
LoE	Level of Evidence
LPA	Latent Profile Analysis
MCV	Mittleres Korpuskuläres Volumen
MD	Mean Diameter
Movement ABC	Movement Assessment Battery for Children
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRS	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
ND	Neurobehavioural Disorder
NEPSY	A Developmental NEuroPSYchological Assessment – Battery of Tests
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NHS	National Health Service
ODD	Oppositional Defiant Disorder
OFC	Occipital Frontal Circumference
OWLS	Oral and Written Language Scales
PA	Pairs Associate
PAE	Prenatal Alcohol Exposure
PAUI	Prenatal Alcohol Use Interview
PEA	Prenatal Exposure to Alcohol
PF	Palpebral Fissure
PFAS	Partielles Fetales Alkoholsyndrom
PFL	Palpebral Fissure Length
PLAI	Preschool Language Assessment Instrument
PPVT	Peabody Picture Vocabulary Test
PPW	Positiver Prädiktiver Wert

RCFT	Rey Complex Figure Test
REM	Rapid Eye Movement
ROC	Receiver Operator Characteristics
SD	Standardabweichung
SE	Static Encephalopathy
SES	Socioeconomic Status
SIM	Selected Ion Monitoring
SSP	Short sensory Profile
T-ACE	Alkohol-Screening-Test (4 Fragen)
TLC	Test of Language Competence
TNL	Test of Narrative Language
TOLD-I	Test of Language Development-Intermediate
TOLD-P	Test of Language Development-Primary
TONI	Test of Nonverbal Intelligence
TOPS	Test of Problem Solving
TOWK	Test of Word Knowledge
TWEAK	Alkohol-Screening-Test (5 Fragen)
VDRL	Visual Discrimination Reversal Learning Test
VMI	Visual-Motor Integration
VRAT	Wide Range Achievement Test
WBAA	Whole Blood–Associated Acetaldehyde
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WIAT	Wechsler Individual Achievement Test
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children
WISC-R	Wechsler Intelligence Scale for Children Revised
WPPSI-R	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence
WRAT	Wide Range Achievement Test
ZNS	Zentralnervensystem

Zusammenfassung

1. Hintergrund und Auftrag

Das Krankheitsbild „Fetales Alkoholsyndrom“ (FAS) wurde erst in den frühen 70er Jahren beschrieben. Bis heute ist die Diagnose eine Herausforderung, da die einzelnen diagnostischen Kriterien – Alkoholkonsum der Mutter, faziale Auffälligkeiten, Wachstumsauffälligkeiten sowie funktionelle und strukturelle ZNS-Auffälligkeiten beim Kind – Unsicherheiten beinhalten.

Zur Vereinheitlichung des Vorgehens und zur Verbesserung der Diagnosestellung bei Verdacht auf FAS wird deshalb eine interdisziplinäre S3-Leitlinie erstellt, die vom Bundesministerium für Gesundheit finanziell gefördert wird.

Die Deutsche Gesellschaft für Neuropädiatrie koordiniert die Leitlinienerstellung und beauftragte das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) mit der Erstellung eines Evidenzberichts zu ausgewählten Fragestellungen.

2. Fragestellungen

Fragen zu Epidemiologie und Risikofaktoren wurden durch die Leitliniengruppe bearbeitet.

Durch das ÄZQ wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Wie gut sind die diagnostischen Kriterien des FAS (Wachstumsauffälligkeiten, faziale Auffälligkeiten, ZNS-Auffälligkeiten und mütterlicher Alkoholkonsum) für Kinder und Jugendliche bis 18 Jahren durch Studien belegt?

Ein besonderer Fokus lag auf dem Kriterium „ZNS-Auffälligkeiten“. Hierzu wurde folgende Frage spezifiziert:

2. Gibt es für Kinder und Jugendliche bis 18 Jahren hinsichtlich des diagnostischen Kriteriums „funktionelle ZNS-Auffälligkeiten“ Studien, die ausreichend sicher belegen, dass bestimmte funktionelle Auffälligkeiten spezifisch oder in ihrer Kombination typisch für die Diagnose FAS sind?

3. Methodische Vorgehensweise

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche in Medline (Pubmed) und den Datenbanken der Cochrane Library für den Zeitraum von Januar 2001 bis Oktober 2011. Die Recherche zu dem Themenkomplex „Risikofaktoren“ wurde im Dezember 2011 durch eine zweite Recherche spezifiziert. Die Rechercheergebnisse zu Epidemiologie und Risikofaktoren des FAS wurden der Leitliniengruppe zur weiteren Bearbeitung zur Verfügung gestellt.

Die Ergebnisse der Recherche zu diagnostischen Kriterien wurden nach definierten Ein- und Ausschlusskriterien im Abstrakt und Volltext gesichtet. Reviews mit Angabe

einer systematischen Suchstrategie wurden eingeschlossen und extrahiert. Von den Einzelstudien wurden jeweils vorrangig Kohortenstudien oder Fall-Kontrollstudien ausgewählt, bei denen Testgüteparameter (v.a. Sensitivität und Spezifität) für die untersuchten diagnostischen Kriterien ausgewiesen waren. Kohortenstudien wurden entsprechend des verwendeten Evidenzklassifikationssystems in explorative Kohortenstudien und Validierungskohortenstudien unterteilt. Bei einer Validierungskohortenstudie werden in der explorativen Studie identifizierte diagnostische Merkmale an einem unabhängigen Kollektiv auf ihre Eignung als diagnostische Kriterien überprüft.

Weiterhin wurden Kohorten- oder Fall-Kontrollstudien berücksichtigt, die im Ergebnis lediglich Korrelationen oder signifikante Unterschiede zwischen FAS-Betroffenen und Kontrollen auswiesen, wenn diese Studien zusätzliche Aspekte der diagnostischen Kriterien beinhalteten. Aus Ressourcengründen (finanzielle Begrenzung des Auftrags) konnten hiervon nicht alle identifizierten Studien berücksichtigt werden.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die Recherche zu diagnostischen Kriterien erbrachte 1383 Abstrakts, diese wurden gesichtet. Zur weiteren Bewertung wurden 178 potentielle Volltexte eingeschlossen. Zehn Reviews mit Angabe einer systematischen Suchstrategie wurden in Evidenztabelle extrahiert.

Weiterhin wurden drei Einzelstudien zum Kriterium „Wachstumsauffälligkeiten“ bewertet und in Evidenztabelle extrahiert, davon eine Kohortenstudie mit Angabe von Testgüteparametern. Von den bewerteten und extrahierten neun Studien zum Kriterium „Faziale Auffälligkeiten“ enthielten vier Studien Testgüteparameter, davon waren zwei Validierungskohortenstudien. Zum Kriterium „Funktionelle ZNS-Auffälligkeiten“ wurden 20 Studien zu unterschiedlichen neuropsychologischen Tests und Testprofilen bewertet und extrahiert, für drei Fall-Kontrollstudien und eine retrospektive Validierungskohortenstudie waren Testgüteparameter für die untersuchten Tests angegeben. Die eingeschlossenen bewerteten fünf Fall-Kontrollstudien zum Teilaspekt „Strukturelle ZNS-Auffälligkeiten“ enthielten ausschließlich Angaben zu signifikanten Unterschieden zwischen FAS- und Kontrollkindern. Zu der Fragestellung „Gewichtung des Alkoholkonsums der Mutter“ wurde eine Kohortenstudie mit Angabe von Testgüteparametern identifiziert.

4.2 Inhaltliche Ergebnisse

Wachstumsauffälligkeiten

Die vorliegende Evidenz (Level of Evidence - LoE 2b) zeigt pränatal bei Feten von Frauen mit persistierendem Alkoholkonsum in der Schwangerschaft, dass das Verhältnis von Kopfumfang zu Abdomenumfang (Kopfumfang-zu-Abdomenumfang-Ratio) im Vergleich zu den Feten alkoholabstinenter Frauen geringer ist. Ebenso

weisen Kinder mit FAS postnatal einen kleineren Kopfumfang als gesunde Kinder auf. In Bezug auf Größe und Gewicht zeigen Kinder mit FAS signifikant mehr Kleinwuchs (< 3. und < 5. Perzentile). Der Body Mass Index (BMI) als diagnostisches Kriterium hat eine ungenügende Sensitivität (max. 46% bei einem Cut-off der 10. Perzentile), jedoch eine gute Spezifität (100% bei einem Cut-off der 3. und der 5. Perzentile).

Faziale Auffälligkeiten

Die Fallberichte aus den 70er Jahren beschreiben Kinder, die als FAS-Betroffene von Müttern mit gesichertem schwerem Alkoholkonsum in der Schwangerschaft diagnostiziert wurden. An fazialen Auffälligkeiten wurden neben der kurzen Lidspalte zunächst vor allem eine Abflachung des Mittelgesichts und Mikrognathie beschrieben (LoE 4). Im Verlauf wurden die heute beurteilten Kriterien – kurze Lidspalte, verstrichenes Philtrum und dünne Oberlippe – anhand morphometrischer Analysen als die besten und präzisesten messbaren Kriterien identifiziert und in weiteren Studien validiert (LoE 1b-). Problematisch bei allen Validierungsstudien ist, dass der Referenzstandard nicht unabhängig vom getesteten Aspekt ist, da zur Diagnose des FAS immer die Mitbeurteilung der fazialen Kriterien erforderlich ist („Incorporation Bias“). In den Validierungsstudien wurde jeweils eine Sensitivität von 100% erreicht, jedoch eine geringere Spezifität (87,5% - >90%). Vor allem aufgrund der falsch positiven Testergebnisse muss die Diagnose durch weitere Kriterien bestätigt werden. Computergestützte Laseranalysen (LoE 2b-) bringen in den Studien keinen Zugewinn an diagnostischer Sicherheit.

Anomalien des ZNS (funktionelle und strukturelle ZNS-Auffälligkeiten)

a. Strukturelle Auffälligkeiten

Es liegen Fall-Kontrollstudien (LoE 4) vor, in denen anhand von Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchungen nachgewiesen wurde, dass FAS-Kinder absolut gemessen ein kleineres Gehirnvolumen haben und auch die einzelnen Gehirnstrukturen kleiner sind. Die Evidenz zu überproportionalen relativen Änderungen einzelner Gehirnregionen ist nicht eindeutig. Zwei Einzelstudien (LoE 4) beschreiben einen verdickten Kortex. Es wurden weiterhin Hinweise darauf gefunden, dass auffälliges Verhalten mit Veränderungen bestimmter Hirnregionen assoziiert ist. Studien, die eine Differentialdiagnose erlauben, wurden nicht identifiziert. Es liegt keine Studie vor, in der anhand von MRT-Untersuchungen des Gehirns die Diagnose FAS gestellt wurde.

b. Funktionelle Auffälligkeiten

Zu funktionellen ZNS-Auffälligkeiten liegen zahlreiche Studien zu verschiedenen neuropsychologischen Aspekten vor (u.a. Intelligenzquotient (IQ), Gedächtnis, exekutive Funktionen, Verhalten). In einigen Studien wurde aufgrund komplexer neuropsychologischer Profile die Diagnose FAS gestellt, während in anderen Studien nur wenige Parameter herangezogen wurden. Nur zwei prospektive Fall-Kontroll-Studien weisen Testgüteparameter aus (LoE 4). In einer Studie konnte anhand von 22 neuropsychologischen Kriterien aus mehreren Tests in 92% richtig diagnostiziert werden, ob ein FAS oder kein FAS vorlag. 14 dieser Kriterien betrafen exekutive Funktionen. Allein aufgrund der Einschätzung von Lehrern zu Hyperaktivität und Aufmerksamkeit wurde in der anderen Studie bei 75% der

untersuchten Schulkinder das Vorliegen eines FAS richtig diagnostiziert. In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Auswertung (LoE 4) wurde das Vorliegen eines FAS anhand von nominalen Referenz-Irrtümern zu 97% richtig erkannt. Die genannten Studien sind alle als explorativ einzustufen. Es fehlen für die untersuchten Kriterien jeweils prospektiv geplante Validierungsstudien. Die einzig verfügbare Validierungsstudie zu funktionellen ZNS-Auffälligkeiten ist retrospektiv und betrifft einen Fragebogen zum kindlichen Verhalten, der durch Eltern oder Betreuer beantwortet wird. Die Validierungsstudie ergab, dass fast alle Kinder mit FAS bzw. dem Spektrum fetal erworbener alkohol-assoziiertes Störungen aufgrund auffälligen Verhaltens richtig erkannt wurden, jedoch auch mehr als die Hälfte der Kontrollkinder dem Verdacht auf die Erkrankung FAS ausgesetzt wurde. In den vorliegenden Studien zur differentialdiagnostischen Abgrenzung des FAS gegenüber anderen neuropsychologischen Störungen ist insbesondere die Abgrenzung zu dem häufig gleichzeitig vorliegenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) schwierig. Ein neuropsychologischer Unterschied kann laut Studienergebnissen bei visuellen und räumlichen Fähigkeiten, bzw. Fähigkeiten der Problemlösung und des Arbeitsgedächtnisses festgestellt werden.

Intrauterine Alkoholexposition (Gewichtung des Alkoholkonsums der Mutter als diagnostisches Kriterium)

Es konnte lediglich eine retrospektive Kohortenstudie zur Beantwortung der Frage herangezogen werden, welche Bedeutung das Kriterium „Alkoholkonsum der Mutter“ für die Sicherheit der Diagnose FAS hat (LoE 3b). Ohne Berücksichtigung dieses Kriteriums zeigte sich eine etwas höhere Sensitivität für die Diagnose FAS (ca. 89 % vs 85 %), dagegen verschlechterte sich die Spezifität um etwas mehr als 10 % (71,1 % vs 82,4 %). Damit liegt der Beitrag der Alkoholanamnese beim Vollbild des FAS erwartungsgemäß im besseren Ausschluss von nicht an FAS erkrankten Personen, also in einer geringeren Falsch-Positiv-Rate.

5. Fazit

Zur Diagnose des fetalen Alkoholsyndroms wurden vorwiegend Fall-Kontroll-Studien identifiziert. Nur wenige Studien waren als explorative Kohortenstudien oder als Kohortenstudien mit Validierung diagnostischer Kriterien angelegt. Ein unabhängiger Referenzstandard ist für das fetale Alkoholsyndrom nicht gegeben. Hinsichtlich der einzelnen Kriterien kann Folgendes festgestellt werden:

- Wachstumsauffälligkeit ist nach Ausschluss anderer Ursachen ein sinnvolles diagnostisches Kriterium.
- Als Screening-Tool weisen die fazialen Kriterien die besten Testgüteparameter auf.
- Nur wenige Fall-Kontrollstudien zu funktionellen ZNS-Auffälligkeiten wiesen Testgüteparameter auf. Es liegen keine guten Validierungsstudien vor. Aus diesem Grund kann das neuropsychologische Profil ebenfalls nur ein Baustein in der Diagnose des FAS sein. Untersuchungen zu strukturellen Veränderungen wurden immer erst nach der Diagnosestellung FAS durchgeführt und eignen sich somit bisher nicht als eigenständiges Kriterium zur Erstdiagnostik.
- Der Beitrag der Alkoholanamnese beim Vollbild des FAS liegt in dem besseren Ausschluss von nicht an FAS erkrankten Personen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich keines der vier Kriterien (Wachstumsauffälligkeit, faziale Auffälligkeit, ZNS-Auffälligkeiten, Alkoholkonsum der Mutter) als alleiniges Kriterium für die Diagnose FAS eignet. Die Diagnose sollte immer in der Gesamtschau der Kriterien durch ein erfahrenes Team gestellt werden.

1. Hintergrund und Auftrag

Das Krankheitsbild „Fetales Alkoholsyndrom“ (FAS) wurde erst in den frühen 70er Jahren beschrieben [1]. Bis heute ist die Diagnose eine Herausforderung, da die einzelnen diagnostischen Kriterien – Wachstumsauffälligkeiten, faziale Auffälligkeiten, funktionelle oder strukturelle ZNS-Auffälligkeiten sowie Alkoholkonsum der Mutter – in Abgrenzung zu gesunden Kindern und Jugendlichen oder in Abgrenzung zu Kindern und Jugendlichen mit anderen Erkrankungen nur graduell unterschiedlich sind und somit grundsätzliche Unsicherheiten beinhalten.

Zur Vereinheitlichung des Vorgehens und zur Verbesserung der Diagnosestellung bei Verdacht auf FAS wird deshalb eine interdisziplinäre S3-Leitlinie erstellt, die vom Bundesministerium für Gesundheit finanziell gefördert wird.

Die Deutsche Gesellschaft für Neuropädiatrie koordiniert diese Leitlinie und beauftragte das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) mit der Erstellung eines Evidenzberichts zu ausgewählten Fragestellungen.

2. Fragestellungen

Für die Leitliniengruppe sollten folgende Fragestellungen bearbeitet werden

1. Wie hoch sind Prävalenz und Inzidenz von Alkoholkonsum in der Schwangerschaft und wie hoch Prävalenz und Inzidenz des Fetalen Alkoholsyndroms (FAS)?
2. Welches sind die Risikofaktoren für mütterlichen Alkoholkonsum in der Schwangerschaft?
3. Welches sind die Risikofaktoren für die Entwicklung eines Fetalen Alkoholsyndroms (FAS)?
4. Welches sind die diagnostischen Kriterien des Fetalen Alkoholsyndroms (FAS)?

Das Hauptaugenmerk lag dabei auf der systematischen Recherche zu den diagnostischen Kriterien des FAS, diese sind im Folgenden weiter besprochen.

2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren des FAS

Zur Frage der Epidemiologie und den Risikofaktoren des FAS (Frage 1-3) wurden systematische Literaturrecherchen durchgeführt, deren Ergebnisse der Leitlinienkoordinatorin nach einer ersten Sichtung auf Relevanz zur weiteren Auswertung übermittelt wurden. Es erfolgte eine Beratung hinsichtlich der möglichen Einschlusskriterien (Methodik, Eingrenzung der Gebiete). Um eine methodische Bewertung zu ermöglichen, wurde die Evidenzklassifikation nach Oxford übermittelt (siehe Anhang 7.8) [2]. Nach Sichtung der Rechercheergebnisse durch die Leitlinienkoordinatorin wurde auf Anfrage eine zweite Recherche durchgeführt. Die erste Recherche fokussierte vornehmlich auf Risikofaktoren für

mütterlichen Alkoholkonsum, die zweite auf Risikofaktoren für die Entwicklung eines FAS.

Die Recherchestrategien und Ergebnisse sind im Anhang 6.3 und 6.4 aufgeführt.

2.2 Diagnostische Kriterien des FAS

Die diagnostischen Kriterien des FAS werden, wie oben bereits angeführt, wie folgt unterteilt:

- a) Wachstumsauffälligkeiten
- b) Faziale Auffälligkeiten
- c) ZNS-Auffälligkeiten (Unterscheidung in strukturelle und funktionelle ZNS-Auffälligkeiten)
- d) Alkoholkonsum der Mutter.

Die systematische Literaturrecherche wurde zur Beantwortung folgender Fragestellungen durchgeführt:

1. Wie gut sind die diagnostischen Kriterien des FAS für Kinder und Jugendliche bis 18 Jahren durch Studien belegt?

Im Hinblick auf „mütterlichen Alkoholkonsum“ war die Fragestellung, welches Gewicht diesem Kriterium im Hinblick auf die Diagnosesicherung zukommt. Die Erhebung des Alkoholkonsums ist meist subjektiv, da in der Regel auf den Angaben der Mutter beruhend. Zudem wird der Verdacht auf FAS nicht selten bei adoptierten Kindern gestellt, bei denen der mütterliche Alkoholkonsum in der Schwangerschaft kaum nachträglich erhoben werden kann.

Ein besonderer Fokus lag auf dem Kriterium „ZNS-Auffälligkeiten“. Hierzu wurde folgende Frage spezifiziert:

2. Gibt es für Kinder und Jugendliche bis 18 Jahren hinsichtlich des diagnostischen Kriteriums „funktionelle ZNS-Auffälligkeiten“ Studien, die ausreichend sicher belegen, dass bestimmte funktionelle Auffälligkeiten spezifisch oder in ihrer Kombination typisch für die Diagnose FAS sind?

3. Methodik

Im Folgenden wird die Methodik für die systematische Literaturrecherche zur Diagnostik des FAS dargestellt. Für die Sichtung dieser Literaturrecherche wurden prospektiv Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt.

Bezüglich der einzuschließenden Studientypen wurde zunächst nach vorliegenden randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichtsarbeiten gesucht.

Da vermutet wurde, dass zu dem Themenkomplex Diagnostik des FAS wenig randomisierte Studien existieren, wurde die Suche im zweiten Schritt bezüglich des Einschlusskriteriums Studienmethodik erweitert.

Reviews mit Angabe einer systematischen Suchstrategie wurden eingeschlossen und extrahiert.

Von den Einzelstudien wurden jeweils vorrangig Kohortenstudien oder Fall-Kontrollstudien ausgewählt, bei denen Testgüteparameter (v.a. Sensitivität und Spezifität) für die untersuchten diagnostischen Kriterien ausgewiesen waren. Zusätzlich wurden Kohorten- oder Fall-Kontrollstudien berücksichtigt, die im Ergebnis lediglich Korrelationen oder signifikante Unterschiede zwischen FAS-Betroffenen und Kontrollen auswiesen, wenn diese Studien zusätzliche Aspekte der diagnostischen Kriterien beinhalteten.

3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

a) Einschlusskriterien

Population	Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) mit FAS
Intervention	Diagnostische Tests zu den folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wachstumsauffälligkeiten ▪ Faziale Auffälligkeiten ▪ ZNS-Auffälligkeiten ▪ Alkoholkonsum der Mutter.
Kontrolle	Gesunde Kinder/Jugendliche Kinder/Jugendliche mit einer diagnostizierten anderen neuropsychologischen Störung (ADHS) Kinder/Jugendliche mit nicht Vollbild-FAS
Endpunkte	Einzelne Zielgrößen wurden nicht festgelegt. Allgemeine Zielgröße war die Sicherheit der diagnostischen Diskriminierung der eingesetzten Testverfahren im Hinblick auf die Diagnose fetales Alkoholsyndrom.
Studientypen	Einschluss von randomisierten kontrollierten Studien, nachrangig Einschluss von Kohortenstudien oder Fall-Kontrollstudien bzw. Fallserien (>10 Patienten) bzw. systematische Reviews bzw. Metaanalysen dieser Studien Anmerkung: Bei der 2. Sichtung der Volltexte wurden Fallserien ausgeschlossen
Sprachen	Englisch, Deutsch

b) Ausschlusskriterien auf Abstrakt- und Volltextebene

A1	andere Erkrankung
A2	Studien an Tieren/in vitro
A3	anderes Thema (nicht Diagnose oder Screening des FAS)
A4	Methodik der Publikation, anderer Publikationstyp
A5	unsystematischer Review
A6	Alter der Probanden überwiegend >18 Jahre (mehr als 80 %)
A7	Zum Thema Alkoholkonsum der Mutter: Publikation vor 2008 (da systematischer Review von Elliot et al [3] mit Literaturrecherche bis Juli 2008)
A8	Doppelpublikationen (Dubletten)

3.2 Datenbanken und Suchstrategien

Folgende Datenbanken wurden für die systematische Suche genutzt:

- PubMed (Internetportal der National Library of Medicine) (<http://www.pubmed.org>);
- Datenbanken der Cochrane Library (<http://www.thecochranelibrary.com>).

Nach Rücksprache mit der Leitlinienkoordinatorin bezüglich der Suchstrategie wurde die erste Recherche zur Diagnostik vom 10.10. am 31.10.2011 mit angepassten Suchbegriffen wiederholt.

Die Recherchestrategie mit den angepassten Suchbegriffen und die Ergebnisse der Recherchen sind dem Anhang 7.5 zu entnehmen.

Der Recherchezeitraum umfasste grundsätzlich den Zeitraum ab 01.01.2001 bis 31.10.2011. Es gab im Verlauf der Berichterstellung ein besonderes Interesse der Leitliniengruppe an Publikationen vor dem genannten Recherchezeitraum zu fazialen Kriterien. Zur Identifizierung dieser Publikationen wurde in Absprache mit den Leitlinienkoordinatoren keine weitere Recherche durchgeführt, sondern in den Referenzen der identifizierten Publikationen sowie in Pubmed-Referenzen gesucht.

3.3 Bewertung der Evidenz

Die vorliegenden Studien wurden, soweit möglich, mit dem Evidenzgraduierungssystem nach Oxford 2009 für diagnostische Studien bewertet (siehe Anhang 7.8) [2].

Kohortenstudien wurden entsprechend der Oxford-Evidenzklassifikation für diagnostische Studie in explorative Kohortenstudien (LoE 2b) und

Validierungskohortenstudien (LoE 1b) unterteilt. Bei einer Validierungskohortenstudie wird ein in einer explorativen Studie identifiziertes diagnostisches Merkmal an einem unabhängigen Kollektiv überprüft. Nicht-konsequente Kohortenstudien oder solche mit sehr kleiner Teilnehmerzahl werden mit 3b bewertet. Fall-Kontroll-Studien werden mit einem LoE von 4 bewertet. Die Sicherheit der Aussagen aus Studien mit bekannten Fällen und Kontrollen ist nicht nur durch die Tatsache, dass die Diagnosen bereits feststehen, bzw. bekannt sind, begrenzt. Auch die hohe Prävalenz an Fällen macht eine Übertragung der Ergebnisse unsicher.

Diagnostische Studien zum fetalen Alkoholsyndrom weisen bezüglich eines optimalen Studiendesigns besondere Herausforderungen auf. Zum einen ist für gute diagnostische Studien ein unabhängiger verlässlicher Referenzstandard erforderlich. Die Validierung der diagnostischen Kriterien muss zunächst an bereits mit FASD (Fetal Alcohol Syndrome Disorders) diagnostizierten Kindern- bzw. Jugendlichen überprüft werden. Dafür werden unterschiedliche Diagnose-Instrumente angewendet (v.a. die Kriterien des 4-Digit Diagnostic Code [4] und des Institutes of Medicine [5], die aufgrund der zum Teil differenten Kriterien (z.B. Anzahl der gemessenen fazialen Auffälligkeiten oder Berücksichtigung neuropsychologischer Auffälligkeiten) in ihrer diagnostischen Diskrimination nicht übereinstimmen. Insbesondere für die fazialen Kriterien gilt zusätzlich, dass sie auch einem so genannten Incorporation-Bias unterliegen, d.h. das Testkriterium ist grundsätzlich auch Teil des Referenzstandards. Somit existiert für die Diagnose FAS kein unabhängiger verlässlicher Referenzstandard. FAS-Kinder werden in der Regel in Studien mit Kindern und Jugendlichen ohne Alkoholexposition verglichen. Da die Alkoholanamnese der Mutter in der Schwangerschaft vor allem retrospektiv nicht verlässlich objektivierbar ist, birgt der Vergleich mit „gesunden“ Jugendlichen ebenfalls eine Unsicherheit.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche zur Diagnostik des FAS

4.1.1 Ergebnisse der Recherche in den Datenbanken PubMed und Cochrane

Die systematische Recherche in Pubmed ergab 1363 Treffer. Die Suche in den Datenbanken der Cochrane Library ergab zusätzlich 20 Treffer. Nach Sichtung von Titel und Abstrakt der identifizierten Publikationen wurden insgesamt 326 Publikationen eingeschlossen und zur Volltextsichtung bestellt. Die Volltexte wurden sechs verschiedenen Themenbereichen (allgemeine Texte, Wachstumsauffälligkeiten, faziale Auffälligkeiten, strukturelle ZNS-Auffälligkeiten, funktionelle ZNS-Auffälligkeiten, Alkoholkonsum der Mutter) zugeordnet und dann nach den im Kapitel 1.1 festgelegten Ausschlusskriterien gesichtet. Die Sichtung der Volltexte führte zum Ausschluss von 148 weiteren Publikationen, so dass insgesamt 178 Publikationen zur Evidenzbewertung eingeschlossen wurden. Die nach der Volltextsichtung ausgeschlossen Publikationen sind im Anhang mit Angabe des Ausschlussgrundes aufgeführt. Der Ablauf der Literaturlauswahl ist in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt.

Die eingeschlossenen Studien zu den jeweiligen Themen sind in den Tabellen 5 bis 10 aufgeführt, die Evidenztabelle mit den detaillierten Inhalten in den Tabellen 1-4.

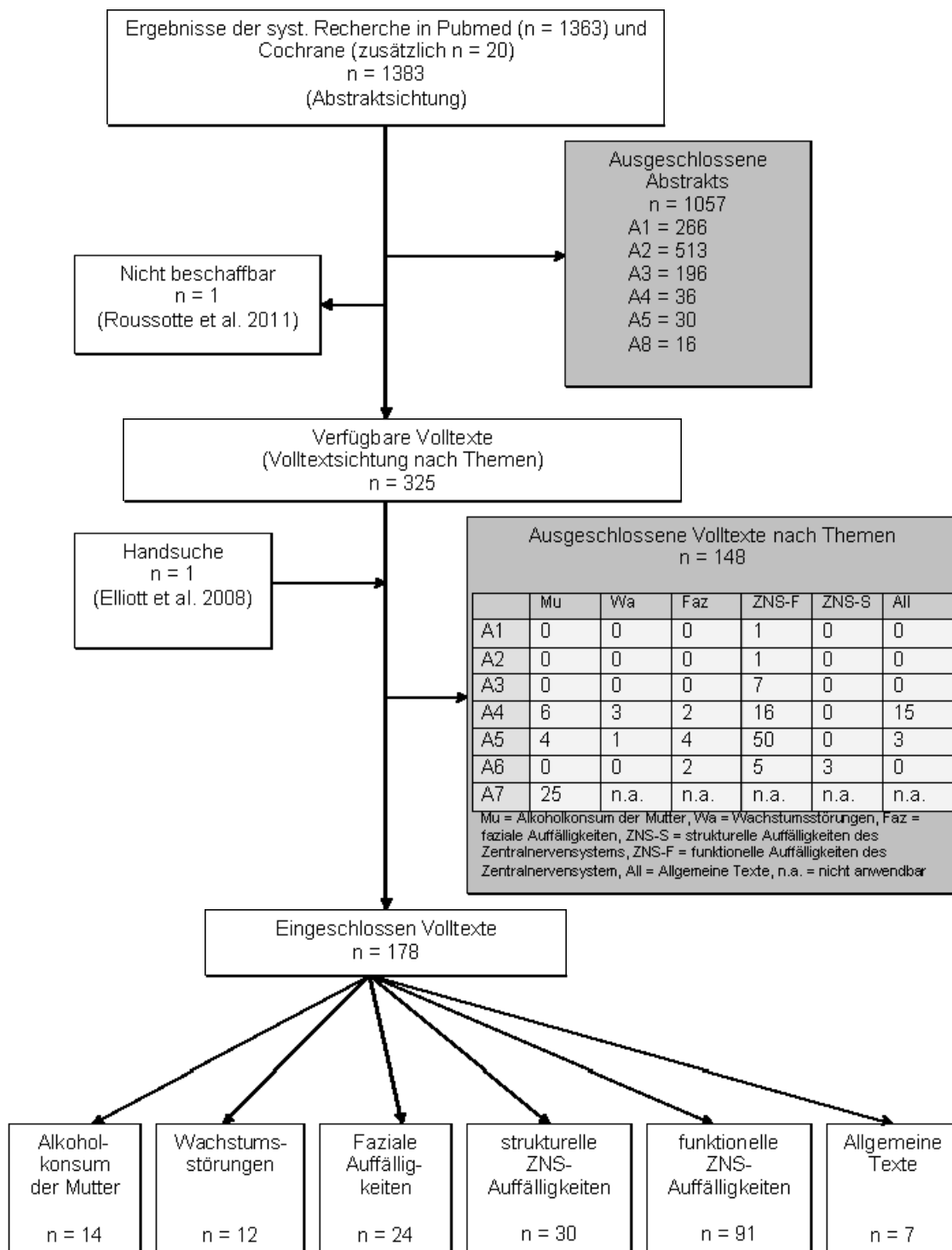


Abbildung 1: Flowchart zum Auswahlprozess der Recherche zur Diagnostik des FAS

4.1.2 Eingeschlossene Studien und Extraktion von Publikationen in Evidenztabellen

Es wurden 10 Reviews mit Angabe einer systematischen Suchstrategie identifiziert und in Evidenztabellen extrahiert. Zwei dieser Reviews enthielten Angaben zu allen Kriterien des FAS [3; 6], die anderen zu Teilaspekten [7-14].

Von den Einzelstudien wurden Fall-Kontrollstudien und Kohortenstudien, die nach Rechercheschluss der Reviews mit Angabe systematischer Suchstrategie publiziert wurden, methodisch bewertet und in Evidenztabellen extrahiert.

Im ersten Schritt wurden Studien mit Angabe von Testgüteparametern (z.B. Sensitivität, Spezifität) berücksichtigt (n = 1 zu dem Kriterium „Wachstumsauffälligkeiten“, n = 4 zu dem Kriterium „Faziale Auffälligkeiten“, n = 4 zu dem Kriterium „Funktionelle ZNS-Auffälligkeiten“ und n = 1 zur Gewichtung des Alkoholkonsums der Mutter). Im zweiten Schritt wurden weitere Studien eingeschlossen, die zusätzliche Aspekte der diagnostischen Kriterien abbildeten, aber nur Korrelationen oder signifikante Unterschiede von FAS-Betroffenen im Vergleich zu Kontrollen auswiesen (n = 2 zu „Wachstumsauffälligkeiten“, n = 5 zu „faziale Kriterien“, n = 16 zu „Funktionellen ZNS-Auffälligkeiten“, n = 5 zu „Strukturellen ZNS-Auffälligkeiten“). Zu „Funktionellen ZNS-Auffälligkeiten“ wurden dabei die 2010 und 2011 publizierten Studien bewertet und extrahiert, zu „Fazialen Kriterien“ wurden drei Studien berücksichtigt, die vor 2001 publiziert wurden, um die Entwicklung der Messung fazialer Auffälligkeiten zu verdeutlichen. Aus Ressourcengründen (finanzielle Begrenzung des Auftrags) konnten nicht alle identifizierten Studien berücksichtigt werden.

4.2 Aufbereitete Evidenz

Die Evidenzextraktionen der eingeschlossenen zehn Reviews mit Angabe einer systematischen Suchstrategie finden sich in Tabelle 7. Die Qualität der Reviews wurde in Anlehnung an Kriterien des Oxman-Gyatt-Index für systematische Reviews im Hinblick auf Angabe von Schlüsselfragen, Nennen von Ein- und Ausschlusskriterien, Angabe von Suchstrategie und -ergebnissen und Bewertung der Studiengüte der eingeschlossenen Studien beurteilt [15; 16].

4.2.1 Angaben zur Studienqualität

Lediglich ein Review ist als ein systematisches Review von methodisch akzeptabler Qualität zu bezeichnen: **Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD): systematic reviews of prevention, diagnosis and management, Elliott et al. 2008 [3]**.

Die systematische Übersichtsarbeit (529 Seiten) wurde vom neuseeländischen Gesundheitsministerium in Auftrag gegeben. Die Suche in zahlreichen Datenbanken, u.a. Pubmed und Cochrane umfasst den Zeitraum bis Juli 2008. Dabei liegt der Fokus auf der Prävention der FASD. Die Autoren geben an, Studien zu Screening mittels Fettsäure-Äthyl-Estern nicht umfassend berücksichtigt zu haben.

Neben Schlüsselfragen werden Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien gemacht, die Anzahl der eingeschlossenen Studien beziffert und eine Evidenzklassifikation für

die gefundenen Studien angegeben (Evidenzklassifikation des neuseeländischen National Health and Medical Research Council (NHMRC) [17]. Der Review enthält auch Evidenztabelle[n] [3].

Bei den übrigen Reviews mit Angabe einer systematischen Recherche fehlten zu einem großen Teil Suchfragen, Angaben zu Treffern, Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Beschreibung bzw. Bewertung der methodischen Güte der eingeschlossenen Studien. Die Studienqualität für diese Reviews ist als mäßig bis schlecht zu bezeichnen. Aus den Reviews kann ein inhaltlicher Überblick der beschriebenen Ergebnisse gegeben werden, eine Beurteilung der Qualität der eingeschlossenen Studien ist nicht durchgehend möglich.

Da das Design der den Reviews zugrundeliegenden Studien ebenfalls nicht durchgehend eindeutig beschrieben war, wurde für die Reviews kein Evidenzlevel vergeben.

4.2.2 Inhaltliche Ergebnisse

Eine Bearbeitung der Studien auf Ebene der Einzelpublikationen konnte aus Ressourcengründen (finanzielle Begrenzung des Auftrags) für die verschiedenen Kriterien nicht umfassend erfolgen. Um einen inhaltlichen Überblick zu ermöglichen, werden im Folgenden die Inhalte der identifizierten Reviews, auch der methodisch schwächeren, dargestellt. In den Reviews wurden die Aspekte „Art und Umfang von Wachstumsauffälligkeiten“ und „Gewichtung des mütterlichen Alkoholkonsums als diagnostisches Kriterium“ nicht explizit thematisiert.

4.2.3 Pränatale Alkoholerfassung/Screeningtools

Biomarker

Elliott et al. 2008 [3]

Eingeschlossen wurden Studien jeglichen Studiendesigns.

Es wurden fünf Studien zu den folgenden Biomarkern zum Nachweis von Alkohol bei Schwangeren identifiziert: den Leberenzymen Alanin-Aminotransferase (ALT) Aspartat-Aminotransferase (AST) und Gamma-Glutamin-Transferase (GGT), dem mittleren korpuskulären Volumen (MCV) bzw. dem Anteil von carbodefizientem Transferrin (CDT) und eine Kombination dieser Marker. Verglichen wurden die Testgüteparameter dieser Biomarker mit den Ergebnissen von Befragungen der Schwangeren zu ihrem Alkoholkonsum u.a. mit dem Instrument „PAUI“ (prenatal alcohol use interview). Weiterhin wurde die Messung von Acetaldehyd im Blut (WBAA-Whole blood-associated acetaldehyde) bzw. Urin untersucht.

Die Evidenzklassifikation dieser Studien wird mit 3-4 nach NHMRC angegeben, das sind diagnostische Fall-Kontroll-Studien und Fallserien.

Hinsichtlich der Ergebnisse folgern die Autoren: “There is no evidence that biomarkers are appropriate either as a screening tool in a clinical setting or as a comparator.”

Mekoniumanalysen

Burd et al. 2008 [8]

Burd et al. führten eine systematische Recherche in Pubmed zur Analyse von Fettsäure-Äthyl-Estern (FAEE) im Mekonium durch. Eingeschlossen wurden Publikationen mit Peer-Review bis 2007. Die Autoren identifizierten zehn Publikationen mit 6 Beurteilungsmethoden für mütterlichen Alkoholkonsum und unterschiedlichen analytischen Techniken für die Mekoniumanalyse (u.a. Gaschromatographie, Tandem-Massenspektroskopie) sowie unterschiedlichen Cut-off-Werten.

Sensitivität und Spezifität der Analysen waren variabel, die besten Werte wurden in einer Publikation gefunden, die Äthyl-Oleat untersuchte (Sensitivität 84,2%, Spezifität 83,3%) [18].

Aufgrund der heterogenen Daten wurde keine zusammenfassende Auswertung der Ergebnisse vorgenommen.

Goh et al. 2008 [6]

Die Autorinnen führen fünf Studien zu Mekoniumanalysen in Bezug auf FAEE an (Recherche bis 12/2007). Die Prävalenzen positiver Tests werden in unterschiedlichen Kollektiven mit 2,5 % - 44 % angegeben. Es werden keine Angaben zur Durchführung oder zum Cut-off-Werte der Tests gemacht. Die Autoren stellen fest, dass es keinen validierten Cut-off-Wert für die Entwicklung einer „Fetal Alcohol Spektrum Disorder“ (FASD – beinhaltet neben dem Vollbild fetales Alkoholsyndrom auch alle weiteren, in Bezug auf faziale Auffälligkeiten und Wachstumsauffälligkeiten geringere Ausprägungen aufgrund mütterlichen Alkoholkonsums in der Schwangerschaft). Spezifische Angaben zum Vollbild FAS finden sich nicht.

Haaranalysen

Goh et al. 2008 [6]

Zu FAEE aus den Haaren Neugeborener werden zwei Studien mit dem Hinweis aufgeführt, dass sich der Test noch in der Entwicklungsphase befindet.

Nabelschnurblutanalysen

Goh et al. 2008 [6]

In einer Fallserie von n = 870 Neugeborenen wurden nur in zwei Fällen FASD identifiziert und es gab keine Korrelation zwischen mütterlichen Biomarkern und den Biomarkern (den Leberwerten AST, ALT, GGT bzw. den CDT-Werten) aus dem Nabelschnurblut.

Fragebögen zur Erfassung des Alkoholkonsums in der Schwangerschaft

Elliott et al. 2008 [3]

Es wurden sieben Studien zur Evaluation der schwangerschaftsspezifischen Fragebögen zu Alkoholkonsum „TWEAK“ (5 Fragen) und T-ACE (4 Fragen) eingeschlossen. Alle Publikationen, in denen diese beiden Screening-Tools mit anderen Instrumenten verglichen wurden, zeigten jeweils die beste Sensitivität und Spezifität für TWEAK und T-ACE. Die Autoren merken an, dass die Evidenz aufgrund der wenigen Publikationen mit kleinen Fallzahlen und des Studiendesigns (angegeben wird Level of Evidence III-2 - diagnostische Studien mit Unsicherheit des Referenzstandards) als eingeschränkt („limited“) zu werten ist.

4.2.4 Postnatales Screening und Diagnosestellung des FAS

Elliott et al. 2008 [3]

Für diese Fragestellung wurde von den Autoren lediglich aggregierte Evidenz eingeschlossen, d.h. systematische Übersichtsarbeiten oder publizierte Leitlinien. Die Literatursuche erbrachte keinen systematischen Review zu der Fragestellung.

Identifiziert wurden zwei Publikationen, die diagnostische Kriterien des FASD oder des FAS beschreiben, weiterhin drei Leitlinien, die Screening und/oder Diagnostik adressieren.

Publikationen zu diagnostischen Kriterien

- a. 4-Diagnostik Digit Code [4]
- b. Institute of Medicine Criteria [5]

Leitlinien, die Screening/Diagnostik thematisieren und diagnostische Kriterien enthalten

1. Canadian Guideline [19]
2. Centre for Disease Control FAS Referral Guideline [20]
3. British Medical Association Guideline [21]

(Anmerkung: diese Leitlinie gibt vor allem Empfehlungen zu Überweisungswegen und verzichtet auf eigene diagnostische Kriterien, vielmehr werden die Kriterien von 4DDC, IOM und der kanadischen Leitlinie aufgeführt)

Die Autoren zitieren einen internationalen Survey von Peardon E. et al. 2008, der ergab, dass der 4-Digit Diagnostic Code das am meisten gebrauchte diagnostische Instrument ist [22].

Aussagen zum Screening

In den Leitlinien, die Aussagen zum Screening machen, wird empfohlen, auf der Grundlage von fazialen Auffälligkeiten, bekannter Alkoholexposition in der Schwangerschaft und Lernschwierigkeiten bzw. anderer Verhaltensprobleme nach FAS zu screenen. In der Leitlinie des amerikanischen Center of Disease Control

(CDC) wird empfohlen, dass dieses Screening als Unterstützung einer weiterführenden Überweisung dienen soll, weniger als definitives Diagnose-Tool.

Aussagen zu diagnostischen Kriterien

In allen Arbeiten zu diagnostischen Kriterien werden mütterlicher Alkoholkonsum, faziale Kriterien, Wachstumsauffälligkeiten und ZNS-Auffälligkeiten evaluiert.

Alle Publikationen thematisieren erhebliche Probleme, weniger schwere Formen des FAS zu diagnostizieren.

Es gibt laut den Autoren keinen Konsensus, welches die am besten geeigneten Kriterien sind.

Mukherjee et al. 2006 [10]

Die Autoren führten eine unspezifische systematische Literaturrecherche zu verschiedenen Fragestellungen durch, u.a. zu Definition und Diagnostik des FAS.

Als diagnostische Publikationen werden die kanadischen Leitlinie [19] und die revidierten IOM-Kriterien [5] genannt.

Angaben zu FASD-Untergruppen

Der Review gibt einen Überblick über Definitionen und klinische Kriterien des FASD aus diesen beiden Leitlinien (siehe Evidenztabelle):

1. FAS with confirmed alcohol exposure
2. FAS with no confirmed alcohol exposure
3. partial FAS
4. Alcohol related birth defect
5. Alcohol related neurodevelopmental disorder

4.2.5 Spezifische Kriterien des FAS

Screening auf faziale Auffälligkeiten

Goh et al. 2008 [6]

In dem systematischen Review von Goh et al., 2008 werden Instrumente zur Erhebung einer Verdachtsdiagnose besprochen („Screening-Tool“), nicht zur Validierung einer Diagnose.

Die Autoren führen das validierte faziale Screening-Tool von Astley et al. auf, das bezüglich der Diagnose FAS in den genannten Validierungsstudien eine Sensitivität von mind. 99 % aufweist bei niedrigeren Spezifitäten von 64 % bis 95 % [23]. Das heißt FAS-Betroffene werden sicher identifiziert, aber es werden auch viele falsch positive Diagnosen gestellt. (*Anmerkung: Die fazialen Kriterien weisen im Vergleich zu den anderen Kriterien das FAS nach den gesichteten Studien die besten Testeigenschaften als Screening-Instrumente auf.*)

Diagnostische Testgüteparameter sind stark abhängig von der Prävalenz der gesuchten Erkrankung im Kollektiv. Eine Evaluationsstudie mit sehr guten Testgüteparametern weist FAS-Betroffene im Verhältnis 1:2 auf, also viel höher als

in einer „normalen“ Population zu erwarten ist. Zudem sind Fälle und Kontrollen von vornherein bekannt [24].

In einer Studie mit adoptierten Kindern bei einer Prävalenz von immerhin 1 % mit FAS war der positive prädiktive Wert (Wert, der die Wahrscheinlichkeit anzeigt, wie viele positiv Getestete wirklich positiv sind) 85,7 %, d.h. bei 24,3 % bestätigte sich die Diagnose nicht. [25].

Eine Screening-Checkliste von Burd et al [26], zeigte ebenfalls am Entwicklungskollektiv eine Sensitivität von 100 % bei einer Spezifität von 94 %. Der positive prädiktive Wert (PPW: Wahrscheinlichkeit, dass positive Getestete die Diagnose wirklich hatten) bei der Evaluation in einem Kindergarten lag allerdings bei ca. 10 % (9,1 % PPW: 69 positiv getestet, bei 7 Diagnose validiert), d.h. ca. 90 % der Getesteten waren falsch positiv.

Die fazialen Kriterien sind deshalb zwar gut, um einen Verdacht auszusprechen, reichen aber bei weitem nicht aus, um die Diagnose zu bestätigen. Die fazialen Kriterien sind auch gut, um auszuschließen, dass ein FAS-Vollbild vorliegt, allerdings ist auch hier zu berücksichtigen, dass diese Ergebnisse bei einer hohen Prävalenz von FAS erzielt wurden.

[Anmerkung zu den verwendeten Messwerten von Astley et al: hierzu publizierte die Autorin 2011 eine Validierungsstudie an kanadischen Jugendlichen [27], siehe Einzelstudien.]

Faziale Auffälligkeiten - Ophthalmologische Auffälligkeiten

Abdelrahman A. et al. 2009 [9]

Die Autoren führten eine Literaturrecherche in Pubmed (Medline) bis März 2009 durch, mit dem Ziel, die Effekte einer intrauterinen Alkoholexposition zu beschreiben und zu quantifizieren. Sie beschreiben acht Auffälligkeiten, problematisch ist die z.T. mangelnde Angabe von Publikationen zu den einzelnen Kriterien, die methodische Güte der Publikationen ist ebenfalls nicht angegeben (siehe Evidenztabelle). Die Autoren empfehlen eine sorgfältige Untersuchung bei V.a. FAS mit ggf. morphometrischen Analysen sowie Beurteilung der Sehschärfe, des Gesichtsfelds und der Augenbewegungen inklusive einer Spaltlichtuntersuchung des vorderen und mittleren Augensegments sowie eine ophthalmologische Untersuchung mit genauer Beurteilung der Sehnervenpapille („optic disc“).

Angeborene Fehlbildungen innerer Organe

Zu diesem Thema wurde ein Review mit Angabe einer systematischen Suchstrategie identifiziert.

Hofer et al. 2009 [11]

Die Autoren führten eine Literaturrecherche in Pubmed durch. Eingeschlossen wurden Studien, bei denen FASD-Kinder auf angeborene Fehlbildungen von Leber, Niere und Gastrointestinaltrakt untersucht wurden. Dabei fanden sich jeweils Fallbeschreibungen (19 für Leber- 27 für Nierenfehlbildungen, sieben für angeborene Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts), lediglich in Bezug auf

Nierenanomalien wurde eine größere Fallserie identifiziert (n = 67), in der insgesamt nur minimale renale Auffälligkeiten bei FAS-Kindern gefunden wurden. Die Fälle mit Leberfehlbildungen zeigten konsistent Hyperbilirubinämie, die Nierenfehlbildungen waren Nierenhypoplasie, -agenesie oder Hydronephrose. Insgesamt konnten die Autoren keine für FAS spezifische Fehlbildungen identifizieren, bei sehr limitierter Evidenz.

Strukturelle ZNS-Auffälligkeiten – Veränderungen des Hippocampus

Geuze et al. 2005 [7].

Die Autoren recherchierten in Pubmed Publikationen bis einschließlich 2003 zu Veränderungen des Hippocampus bei neuropsychiatrischen Erkrankungen. Zu FAS und zu ADHD wurde jeweils eine Fall-Kontrollstudie identifiziert, die keine Verringerung des hippocampalen Volumens zeigten. Zu beachten ist die kleine Fallzahl der FAS-Gruppe (n = 26).

Strukturelle ZNS-Auffälligkeiten – EEG/EP-Auffälligkeiten

D'Angiulli et al. 2006 [12]

Der Recherchezeitraum für die Suche nach Publikationen in Zeitschriften mit Peer Review endete 2006. Es wurden 16 Studien mit Kindern zu EEG-Korrelaten bei pränataler Alkoholexposition eingeschlossen - ohne Angaben zur methodischen Qualität der Studien, allerdings wird schon allein aufgrund der kleinen Fallzahlen deutlich, dass die Ergebnisse nur präliminär sein können. Ausgewertet wurden die Publikationen hinsichtlich der Spezifika von Schlaf-/Wachmustern (sieben Studien), sensorischer Prozesse (fünf Studien, zwei Studien mit Einschlusskriterium FAS) sowie Aufmerksamkeit und Kognition (vier Studien, alle mit Einschlusskriterium FAS). Die Auswertung von Schlafmustern zeigte u.a. neonatale Hypersynchronisation und verstärkte „spectral power“ während der REM-Phasen und „quiet“ sleep. Die Studien zu sensorischen Prozessen (akustische evozierte Potentiale und visuelle sowie somatosensorische Potentiale) zeigten eine sensorische Beeinträchtigung, die auf eine atypische Gehirnreife („brain maturation“) hindeutet. Auch die Studien zu Aufmerksamkeit und Kognition (EEG und evozierte Potentiale) zeigten eine Korrelation zum Krankheitsbild (konkrete Ergebnisse siehe Evidenztabelle).

Insgesamt zeigen die Publikationen Korrelate auf, die einer weiteren Überprüfung bedürfen und nicht als diagnostische Kriterien validiert sind.

Goh et al. 2008 [6]

Bei Goh et al. werden diagnostische Studien zum Ultraschall, Magnetresonanztomographie (MRT), Magnetresonanztomographie (MRS), „Diffusion Tensor Imaging“ (DTI) und der obige Review zu EEG-Untersuchungen besprochen. Insgesamt wird gefolgert, dass keine der Untersuchungen als Screening-Tool zu verwenden ist, ggf. aber zur Erhärtung der Diagnose im Prozess der Diagnosestellung (Einzelheiten siehe Evidenztabelle).

Funktionelle ZNS-Auffälligkeiten -maladaptives Verhalten

Goh et al. 2008 [6]

Recherche bis 12/2007, eingeschlossen vorrangig Studien mit Angabe zu Testgüteparametern. Streissguth et al. « Fetal Alcohol Behaviour Scale ». Korrelationskoeffizient zu FASD sehr gut (0,89), keine Angabe von Testgüteparametern.

Nash et al, 2006 Child Behaviour Checklist (CBCL) : Beste Diskriminierung von FASD und Kontrollen mit einer Sensitivität von 86 %, Spezifität von 82 % mit Hilfe von sieben Kriterien. Unterscheidung FASD - ADHD mit weniger Kriterien (3) 81 % sensitiv, 72 % spezifisch. Nash et al. schlagen anhand der Ergebnisse vor, mit Hilfe der sieben Items aus CBCL zunächst auf FASD zu screenen und im nächsten Schritt eine Unterscheidung zwischen FASD und ADHD vorzunehmen (Kriterien siehe Evidenztabelle). Die Studie wurde mit 11 FAS-Kindern und 43 ARND Kindern durchgeführt (6-16J), die als eine Gruppe behandelt wurden.

Als neues Verfahren wird das okulomotorische Testen als sensitives Tool für die Bewertung exekutiver Funktionen angegeben (eine Studie). Die Autoren geben an, dass der Test noch in der Entwicklung ist.

Zu maladaptivem Verhalten wird ein eigener Abschnitt « Justizsystem » präsentiert, in dem auf die hohe Prävalenz von FAS in Justizvollzugsanstalten hingewiesen wird. Weiterhin wird ein nicht validiertes Screening-Tool beschrieben, das in Gefängnissen in Minnesota eingesetzt wird. Der Begriff « maladaptive » wird wie auch bei Momino et al. 2008 [13] im Sinne von delinquentem Verhalten, d.h. gesetzeskonfliktär gebraucht.

Momino et al. 2008 [13]

Die Autoren geben anhand einer Recherche in Pubmed bis 2006 ohne Angabe von Trefferzahlen; Einschlusskriterien und Studiengüte zur Frage des maladaptiven Verhaltens von FAS-Patienten einen Überblick über die Literatur (Publikationen zu Kindern/Jugendlichen bis 2000). Insbesondere werden Beobachtungsstudien aus den 90er Jahren besprochen, die die hohe Rate an mentalen Problemen, Schulabbrüchen, delinquentem Verhalten und Inhaftierungen etc. von FAS-Jugendlichen zeigten sowie die Ähnlichkeit des maladaptiven Verhaltens mit dem von Jugendlichen mit der Diagnose Aufmerksamkeitsstörung (hier verwendet: ADD = Attention Deficit Disorder)

*Funktionelle ZNS-Auffälligkeiten – „mental health“/affektive Störungen***Pei et al. 2011 [14]**

Die Autoren geben eine systematische Recherche in verschiedenen Datenbanken an. Ziel war die Suche nach Publikationen zu „mental health issues“ von Patienten mit FAS, mit ausgewiesenen Abschnitten zu Kindern und Jugendlichen. Die aufgeführte Literatur (Publikationen bis 2006) verdeutlicht die hohe Rate an psychischen und psychiatrischen Auffälligkeiten inklusive Angststörungen und (andere) affektive Störungen („mood disorders“) (siehe Evidenztabelle). Der Review führt auch Publikationen zu FAS und ADHD (Attention Deficits Hyperactivity Disorder) auf. FAS-Betroffene weisen häufig ein ADHD mit entsprechenden Aufmerksamkeitsstörungen auf, dabei zeigten sich bei FAS-Kindern im Unterschied

zu Kindern, die nur ein ADHD aufwiesen, die stärksten Auffälligkeiten nicht bei der fehlenden Aufmerksamkeit, sondern bei visuellen und räumlichen Fähigkeiten (Coles et al. 2001, [28] siehe extrahierte Studien), Fähigkeiten der Problemlösung und des Arbeitsgedächtnisses. Pei et al. 2011 führen abschließend auch protektive Faktoren auf.

Da die methodische Qualität der Studien nicht beschrieben ist, können keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Validität der Ergebnisse getroffen werden.

Aus den in dem Review aufgeführten Studien kann kein sicheres spezifisches neuropsychologisches Profil für FAS abgeleitet werden.

4.3 Evidenz von Einzelstudien - Wachstumsauffälligkeiten

Zum Zusammenhang zwischen fetaler Alkoholexposition und „Small for gestational age“ oder postnatalen Wachstumsauffälligkeiten wurden 11 Volltexte eingeschlossen. Das Auftreten von Wachstumsstörungen im Vergleich zu Kontrollen ist als statistisch signifikante Auffälligkeit bei fetaler Alkoholexposition durch Fall-Kontrollstudien als gut belegt anzusehen. Extrahiert wurde die methodisch beste dieser Studie, Klug et al. [29], sowie ergänzend dazu eine aktuelle Studie, bei der Kopfumfangmessungen durchgeführt wurden [30] und eine Studie zu pränataler Längen- und Umfangsmessung per Ultraschall [31].

Klug et al. 2003 [29], LoE 2b-

Klug et al. publizierten Daten einer Kohorte von 322 Kindern und Jugendlichen einer FAS-Klinik in North-Dakota, die sich dort konsekutiv seit 1980 vorgestellt hatten. Die Einteilung in „FAS, partial FAS und No-FAS“ erfolgte durch einen einzigen Kliniker anhand der IOM-Kriterien. Darüber hinaus wurden die Längen-, Gewichts- und BMI-Maße zu zwei Zeitpunkten (Geburt und Datum der letzten Untersuchung) analysiert und für die drei Gruppen aufgezeigt (FAS, partielles FAS und kein FAS). Kinder ohne FAS hatten die höchsten Längen- und Gewichtsperzentilen, Kinder mit partiellem FAS den höchsten BMI. Kinder mit FAS hatten signifikant niedrigere Perzentilen (<5. und <10. Perzentile) für Gewicht und Größe sowohl bei der Geburt als auch zum Erhebungszeitpunkt als Kinder ohne FAS. Ältere FAS-Kinder hatten im Vergleich zu jüngeren einen höheren BMI. Die Autoren konnten anhand von Verläufen über die Zeit zeigen, dass die Perzentilenzugehörigkeit schwankte, es gab sowohl Abweichungen nach oben als auch nach unten. Die Autoren plädieren deshalb für einen erweiterten Cut-off in Bezug auf die Diagnose einer Wachstumsstörung. (Weitere Einzelheiten siehe Evidenztabelle). Die Testgüte für BMI als diagnostisches Kriterium für FAS zeigt eine ungenügende Sensitivität. Die beste Sensitivität wurde mit 46 % für das Geburtsgewicht mit einem Cut-off an der 10. Perzentile erzielt. Die Spezifität des BMI dagegen war sehr viel besser mit 71 % - 100 %. Für einen Cut-off bei der 3. und der 5. Perzentile wurde eine Spezifität von 100 % erreicht (siehe auch Übersicht in Anhang 7.3).

Day N.L. et al. 2002 [30] LoE 2b

Day et al. konnten an einer Kohorte von 580 Mutter-Kind-Paaren einer ambulanten Einrichtung zeigen, dass der Kopfumfang von Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft nicht aufhörten zu trinken, signifikant kleiner war als der von Kindern ohne berichtete Alkoholexposition. Die absolute Differenz nach 14 Jahren betrug 6,6 mm (Perzentilen nicht angegeben). Dabei fand sich im ersten Trimenon eine negative Korrelation von Alkoholmenge und Kopfumfang, nicht jedoch im 2. und 3. Trimenon. Bei Alkoholkonsum im 1. + 2. Trimenon war mit einem geringeren Körpergewicht assoziiert. Diese Assoziation fand sich nicht im 3. Trimenon. Eine reduzierte Körperlänge war hingegen ausschließlich mit Alkoholkonsum im 1. Trimenon korreliert.

Zu beachten ist, dass pränataler Tabakabusus, Rasse, Geschlecht, Größe und Anzahl der Geschwister ebenso mit dem Kopfumfang korreliert. Es wurden keine Testgüteparameter genannt.

Handmaker N. et al. 2006 [31] 2b-

Handmaker et al. screeneten schwangere Frauen mit einfachen Fragebögen in Bezug auf Alkoholkonsum. Frauen mit zugegebenem relevantem regelmäßigem Alkoholkonsum oder Bingedrinking (n = 280) erhielten eine Intervention gegen das Trinken. Per Ultraschall wurden zwischen der 18. und im Mittel 27. Schwangerschaftswoche die Längen- und Umfangsmaße der Feten bestimmt. Frauen, die nach der Intervention mit dem Trinken aufgehört hatten, wiesen in Bezug auf die fetalen Maße keine Unterschiede zu primär abstinenten Frauen auf. Im Vergleich zu Frauen, die nach wie vor Alkohol tranken, fielen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bei den absoluten Messwerten auf. Unterschiede fanden sich jedoch beim Verhältnis von Kopf- zu Abdomenumfang (Kopfumfang zu Abdomenratio), das bei Frauen mit Alkoholabusus kleiner war, ebenso wie der transcerebelläre Durchmesser.

4.4 Evidenz von Einzelstudien – faziale Auffälligkeiten**4.4.1 Publikationen vor 2001**

Die Publikationen wurden aus Referenzen aktueller Studien identifiziert und dienen einem historischen Überblick, es besteht kein Anspruch auf Vollständigkeit.

Jones, Smith und Hansen 1976 [1] LoE 4 berichten über die Merkmale der ersten 11 Kinder, die als Kinder mit fetalem Alkoholsyndrom beschrieben wurden. Der schwere Alkoholkonsum der Mütter in der Schwangerschaft war jeweils bestätigt [1]. Alle diese Kinder wiesen eine enge Lidspalte auf und 7/11 (64 %) eine Abflachung des Mittelgesichts (maxilläre Hypoplasie). Weitere beschriebene faziale Auffälligkeiten, die weniger häufig vorkamen, waren Mikrognathie, Gaumenspalte und Epikanthus medialis. Die Auffälligkeiten „dünne Oberlippe“ oder „verstrichenes Philtrum“ wurden nicht thematisiert.

Clarren et al. 1987 [32] LoE 4

Clarren et al führten 1987 eine Fall-Kontroll-Studie zur Diagnostik des fetalen Alkoholsyndroms anhand von Front- und Profilaufnahmen siebenjähriger Kindern mit schwerem mütterlichen Alkoholabusus in der Schwangerschaft (n = 21) und

Kontrollkindern (n = 21) durch [32]. Sie fanden anhand morphometrischer Analysen konsistent enge Lidspalten, ein langes und flaches Mittelgesicht und ein fliehendes Kinn als charakteristische Auffälligkeiten der FAS-Kinder. Auch in dieser Publikation wird die dünne Oberlippe bzw. das verstrichene Philtrum nicht erwähnt.

Astley und Clarren, 1995 [23] LoE 1b-

1995 veröffentlichten Astley und Clarren die erste Validierungsstudie fazialer Kriterien bei FAS. An zwei verschiedenen Gruppen von Kindern jeweils mit und ohne FAS – allen Kindern, die sich 1993-1995 in der FAS-Klinik in Washington vorgestellt hatten (Gruppe 1: 20/97 Kindern mit FAS, Gruppe 2: 19/97 mit FAS)-identifizierten und validierten sie folgende Kriterien als am besten diskriminierend zwischen FAS- und Kontrollkindern: enge Lidspalte, dünne Oberlippe und verstrichenes Philtrum (Anzahl der bewerteten Merkmale siehe Evidenztabelle) Ein gewichteter Score aus diesen drei Merkmalen (D-Score $\geq 1,5$) erreichte in der Validierungsgruppe eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 87,2 % (68 von 78 richtig negativ). Die Werte waren unabhängig von Rasse oder Geschlecht der Kinder.

4.4.2 Publikationen aus der aktuellen Recherche

Aus der aktuellen Recherche wurden 23 Studien zum Thema faziale Auffälligkeiten bei FAS(D) identifiziert. Extrahiert wurden Studien, die diagnostische Kriterien explorierten und Testgüteparameter angaben (explorative Kohortenstudien) und Studien, die diagnostische Kriterien an einem unabhängigen Kollektiv validieren (Validierungskohortenstudien). Es gibt bei FAS keinen unabhängigen Referenzstandard, da die fazialen Kriterien Teil der Diagnose sind. Aufgrund dessen wurde jeweils ein Minus vergeben. Die meisten Studien wurden von der Gruppe um Astley publiziert, die Erhebung und Validierung der Parameter erfolgte jeweils durch die gleichen Personen, dies ist eine grundsätzliche methodische Schwäche dieser Studien.

Astley et Clarren, 2001 [33] 2b

Astley und Clarren publizierten 2001 die Ergebnisse einer Überprüfung der vormals benutzten « Gestalt-Methode » zur Diagnose von FAS an 500 Kindern mittels ihres damals relativ neu entwickelten 4DDC (1997). Sie konnten zeigen, dass bei den aufgrund der « Gestalt »-Methode diagnostizierten Fällen von FAS die Ausprägung des fazialen Phänotyps nicht mit strukturellen, neurologischen und funktionellen Auffälligkeiten korrelierte. Dies war jedoch bei Benutzung des 4DDC der Fall. Sie schlussfolgern, dass die Ausprägung der fazialen Auffälligkeiten einen Hinweis auf die Ausprägung der Gehirnschädigung durch Alkohol gibt.

Astley et al. 2002 [25] LoE 1b-

Astley et al. publizierten 2002 die Ergebnisse einer Studie zum systematischen Screening auf FAS in einer Kohorte von 600 Kindern aus Adoptiv- oder Pflegefamilien von 1999-2001. Das durchschnittliche Alter der Kinder betrug 5,8J [SD4,1 J], bei 15 % war ein pränataler Alkoholabusus der Mütter bekannt. Anhand von Frontal- 3/4 seitlich und Profilaufnahmen wurde beurteilt, ob die Merkmale enge Lidspalte, dünne Oberlippe und verstrichenes Philtrum vorlagen. 10 der 600 Kinder

wurden aufgrund des Vorliegens dieser Merkmale als FAS-positiv eingestuft. Bei allen lag ein pränataler Alkoholkonsum der Mutter vor. Bei sieben der 10 Kinder erfolgte eine umfassende diagnostische Beurteilung in Bezug auf FAS (Wachstumsauffälligkeiten, funktionelle und/oder strukturelle ZNS-Auffälligkeiten) und sechs von sieben erhielten die Diagnose FAS. Die Autoren berechnen anhand dieser Daten einen positiven Wert des Screenings nach den drei fazialen Auffälligkeiten von 85,7 %, Sensitivität von 100 % und Spezifität von 99,8 %. Einschränkend muss angemerkt werden, dass diese Werte sich anhand der drei Fälle, die nicht beurteilt wurden, hätten ändern können. Die Studie wurde mit einem LoE von 1b- beurteilt.

Clarren et. al. 2010 [62] LoE 2b

Clarren et al. publizierten 2010 die Ergebnisse einer Erhebung der Lidspaltenlänge an einem repräsentativen Kollektiv von Schulkindern (n = 1.064 von 17 Schulen in Vancouver und n = 1.033 von 31 schools in Winnipeg, Klasse 2-10, 51 % kaukasische Schüler, 30,3 % asiatische, 18,7 % Andere). Sie konnten unabhängig von Rassenzugehörigkeit repräsentative Lidspaltenlängenmaße festlegen, getrennt nach Jungen und Mädchen.

Astley et al. 2011 [27] LoE 2b-

Die Publikation von 2011 diente der Überprüfung der ermittelten kanadischen Maße (Canadian Charts) für Lidspaltenlängen in Bezug auf Norm und Standardabweichungen an einer Population gesunder Schulkinder aus den USA (n = 90) sowie Kindern mit FAS (n = 22). Zusätzlich wurden die Maße mit US-amerikanischen Standardwerten (Hall chart) verglichen. Die vorwiegend kaukasischen Schulkinder zeigten Durchschnittswerte für die Lidspaltenlänge (mit einer Standardabweichung von +0,2), die Kinder mit FAS lagen 2 oder mehr Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert. Bei Verwendung der Hall Charts zeigte sich, dass die gesunden Schulkinder 1,6 Standardabweichungen unter dem Durchschnitt lagen, die FAS-Kinder 3,9 Standardabweichungen. Die Hall Charts überschätzen nach Meinung der Autoren die Lidspaltenlänge um 1-2mm. (Ergebnisse anderer Charts/Populationen nicht berichtet). Die Autoren weisen auf die Notwendigkeit von Charts für Kinder von 0-6 Jahren und ebenso für Afroamerikaner hin.

Moore et al. 2007 [34] LoE 2b-

Die Studie von Moore et al. 2007 wurde aufgenommen, da diese ethnische Unterschiede bei der FAS-Diagnose beleuchtet. Die Studienteilnehmer kamen aus Cape Town (Südafrika), Helsinki (Finnland), Buffalo und San Diego (USA). Patienten mit bekannten Syndromen außer FAS wurden ausgeschlossen. Die Studienteilnehmer (2-17,5J) waren anhand von fazialen Kriterien (Lidspaltenlänge, Philtrum und schmale Oberlippe) und Wachstumsauffälligkeiten (Größe, Gewicht, Kopfumfang) in Einklang mit den revidierten IOM-Kriterien durch erfahrene Diagnostiker in FAS und Nicht-FAS eingeteilt worden. Mittels eines 3D-Laserscanners wurden Gesichtsbilder aufgenommen. Für jede Gruppe wurden FAS-Charakteristika analysiert. Die Hypothese war, dass für jede Gruppe einzigartige faziale Kriterien gefunden werden könnten, die FAS und Nicht-FAS unterscheiden. Es wurden pro 3D-Bild 16 Messungen gemacht (7x Breite, 3x Tiefe, 6x Länge), u.a.

Lidspaltenlänge, Philtrumlänge, Nasenlänge etc., und aus diesen 16 Kriterien spezifische Merkmale ausgewertet. Die Kinder wurden jeweils nach Alter gematcht.

Die FAS-Kinder und Kontrollen der finnischen Gruppe konnten anhand der Merkmale dieser Gruppe (acht faziale Kriterien: Breite von Tragus zu Tragus, innere und äußere Canthusbreite, midfaziale Tiefe, nasale Länge, Nasenrückenlänge und Ohrlänge – alle Parameter kürzer bei FAS als bei Kontrollen) zu 93 % richtig erkannt werden, d.h. korrekt als FAS oder nicht FAS eingeteilt werden („overall accuracy“). Die Gruppenteilnehmer aus Südafrika wurden mit fünf Kriterien zu 92 % richtig klassifiziert (minimale frontale Breite, bizygomatische Breite - von Jochbein zu Jochbein -, innere Canthusbreite, Philtrum Länge und Ohrlänge – ebenfalls alle Parameter kürzer bei FAS als bei Kontrollen). Die Teilnehmer aus den USA wurden am wenigsten korrekt beurteilt: zu 77 % und 79 %. Die kaukasischen Kinder und Jugendliche wurden aufgrund der zwei Kriterien kürzere innere und äußere Canthusbreite in FAS und Nicht-FAS unterschieden, die afroamerikanischen durch die beiden Kriterien kürzere Lidspalte und längere Philtrumlänge. Da Exploration und Validierung der Kriterien am gleichen Kollektiv erfolgten, kann die Studie nicht als Validierungsstudie betrachtet werden.

Fang et al. 2008 [35] LoE 2b-

Fang et al. nahmen von 149 Kindern und Jugendlichen (2,8-21J, 86 mit FAS, 63 Kontrollen) aus Cape Town (Südafrika) und Helsinki (Finnland) Gesichtsbilder mittels einer 3D-Lasertechnik auf (s.o.) und entwickelten anhand der Analyse der Dysmorphologie einen computergestützten automatisierten Algorithmus zur Erkennung von FAS-Kindern. Kinder mit bekannten Syndromen (nicht FAS) wurden ausgeschlossen. Die Sensitivität der automatisierten Erkennung mit 15 „features“ lag bei den Kindern aus Helsinki bei 88,2 %, die Spezifität bei 100 %. Die Merkmale werden wie folgt beschrieben: „6 curvatures, 4 flatness, 3 aspect ratios, 2 areas“. Dies sind vier Kriterien, die per 3D-Scan der Gesichtsoberflächen für jede Gesichtsregion unterschieden wurden: lokale Krümmung, Ebenheit, Breiten-/Höhen-Verhältnis und Oberfläche. Die Kinder aus Cape Town (Südafrika) wiesen bei einer automatischen Analyse von 19 features (7 curvatures, 6 flatness, 3 aspect ratios, 3 areas) 91,7 % Sensitivität und 90 % Spezifität auf.

Die kombinierte Klassifikation wies deutlich schlechtere Testgüteparameter auf; Sensitivität 82,8 %, Spezifität 76,2 %. Nähere Angaben zur Lokalisation bzw. spezifischere Charakteristika der identifizierten „features“ werden in der Studie nicht beschrieben. Da Festlegung der diskriminierenden Merkmale und Validierung an einem Kollektiv erfolgten, kann die Studie nicht als abschließende Validierungsstudie betrachtet werden.

4.5 Evidenz von Einzelstudien – funktionelle ZNS-Auffälligkeiten

Studienqualität allgemein

Es wurde keine Studie der besten methodischen Qualität nach der Oxford-Klassifikation identifiziert werden im Sinne einer Validierungskohortenstudie mit ausreichender Fallzahl, verblindeter Beurteilung und unabhängigem Referenz- bzw. Goldstandard. Die extrahierten Studien verdeutlichen die häufigen Mängel:

- kleine Fallzahlen mit zu geringer Power, häufig gemischte Gruppen FAS andere Formen des FASD ohne getrennte Auswertung.
- Keine Verblindung der Bewerter
- Keine Berücksichtigung von multiplen Testen (nur in wenigen Studien wurden eine Anpassung nach Bonferroni angegeben).
- gefundene Profile nur explorativ, nicht validiert an unabhängigem Kollektiv
- Keine adäquate Berücksichtigung von potentiellen Confoundern (z.B. IQ)

Studieninhalte neuropsychologische Profile

Anmerkung: Eine grundsätzliche Einteilung in die von der Gruppe vorgeschlagenen Altersklassen war für die vorliegenden Studien nicht möglich. Die meisten Studien zeigten eine Altersspanne eingeschlossener Kinder/Jugendlicher von mehr als 10 Jahren.

Es liegen zwei Studien vor, bei denen jeweils etablierte Diagnosekriterien verglichen werden (IOM vs. 4DDC und IOM versus FADC [36; 37]). Dabei zeigten sich deutliche Inkongruenzen hinsichtlich der Diskriminierung. Der Vergleich zwischen IOM und 4DDC (n = 952, retrospektive Auswertung) ergab 39 bzw. 35 FAS – positive Personen, aber nur eine Übereinstimmung von 17 dieser Personen. Besonders hinsichtlich der fazialen Kriterien diskriminierte IOM nicht gut, schlussfolgert die Autorin (35 % waren fazial positiv nach IOM, 4/16 Kindern ohne Alkoholkonsum). Der Unterschied zwischen den IOM Kriterien und dem 4DDC liege, so argumentiert die Autorin, in der weicheren Definition für Auffälligkeit bei den IOM-Kriterien. Der 4DDC fordert mindestens zwei Standardabweichungen unter der Norm oder $\leq 2,5$. Perzentile, die IOM-Kriterien weisen aber zum Beispiel Mikrozephalie bis $<$ der 10. Perzentile aus. Unterschiedlich ist auch die Anzahl der zu erfüllenden fazialen Kriterien (IOM zwei, 4DDC drei).

In Bezug auf ZNS-Auffälligkeiten werden bei IOM nur strukturelle, nicht aber funktionelle und neurologische Auffälligkeiten berücksichtigt.

Die Studien zu neuropsychologischen Tests zu funktionellen ZNS-Auffälligkeiten können grob nach Umfang der durchgeführten Tests unterschieden werden in solche, bei denen ein komplettes neuropsychologisches Profil erhoben wurde (extrahiert:[38-42] und Studien zu wenigen bzw. einzelnen Aspekten wie Gedächtnis oder Aufmerksamkeit (extrahiert: [43; 44] [28; 45-50]).

Weiterhin wurden differentialdiagnostische Studien zu FAS vs. ADHD identifiziert (extrahiert: Studien 2010-2011 [51-54]).

Lediglich in zwei Studien (extrahiert: Mattson et al. 2010. [41], Aragon et al. 2008: [38]) wurden Testgüteparameter für ein neuropsychologisches Profil zur Diagnose von FAS/FASD angegeben.

Mattson et al. 2010 [41] LoE -4 identifizierten in einer multizentrischen Studie (158 Kinder 7-21 J., mittl. Alter 13J., aus USA und Finnland, alkohol- und nicht alkoholexponiert) aus über 500 Variablen verschiedener Tests die 22 am stärksten diskriminierenden Variablen und erstellten daraus Profile (2 Profile für FAS). Die FAS/FASD-Gruppe wurde lediglich aufgrund fazialer Merkmale (IOM Kriterien) identifiziert. Die Testgüte („accuracy“) des erstellten neuropsychologischen Profils für die Unterscheidung zwischen FAS und Nicht-FAS betrug 92 %. Dabei wurden die Kontrollpersonen zu 95,7 % richtig identifiziert (Spezifität) und die FAS-Kinder zu 78,8 % (Sensitivität).

Die Testgüte war schlechter bei Einschluss von alkoholexponierten Kindern ohne alle phänotypischen FAS-Kriterien (84,7 %). Wieder war die Sicherheit für die Identifizierung der Kontrollen hoch (95 %), aber alkoholexponierte Kinder wurden nur zu 68,4 % richtig erkannt.

In beiden Analysen diskriminierte das neuropsychologische Profil statistisch signifikant besser als der IQ, der ebenfalls zwischen den Gruppen unterschied. Es wurde explizit nicht nach IQ stratifiziert. Eine Schwäche der Studie ist neben der limitierten Gruppengröße die retrospektive Rekrutierung der Kontrollen (Angaben zum Alkoholkonsum in der Schwangerschaft ggf.mit recall-bias).

Aragon et al. 2008 [38] LoE 4 fanden als beste Diskriminatoren bei 80 Kindern von 6-7 Jahren zwischen FASD (nur 4 FAS) und NON-FAS (Kontrollen) in einem neuropsychologischen Profil „Teacher rating of attention“ und Hyperaktivität (= X^2 12,16 $p=0,002$). Kinder mit einer FASD-Diagnose wurden zu 75 % richtig erkannt. Aufgrund von Aufmerksamkeitsstörungen allein wurden 73,9 % der Kinder korrekt erkannt. Die Tests wurden von den Untersuchern verblindet in Bezug auf die Gruppe durchgeführt. Die Schwäche der Studie liegt neben der kleinen Fallzahl v.a. in der mangelnden Berücksichtigung des IQ als Konfounder. Der IQ bei den FASD-Kindern war innerhalb des normalen Ranges, aber statistisch signifikant geringer als in der Kontrollgruppe. Eine Differenzierung zwischen FASD und ADHD wurde im Weiteren nicht vorgenommen. Die Studie steht auch exemplarisch für viele Studien, bei denen FAS und andere Formen des FASD gemeinsam betrachtet werden.

Für die beiden genannten Studien liegen keine Validierungsstudien mit ausreichenden Patientenzahlen vor.

In der dritten identifizierten Studie mit Angabe von Testgüteparametern [55] wurde kein komplettes neuropsychologisches Profil untersucht, sondern eine Diagnose anhand eines einzelnen Kriteriums erhoben.

Thorne et al. 2008 [55] LoE 4

Thorne et al. 2008 publizierten die Ergebnisse einer explorativen Studie zur Diagnose von FAS anhand einer narrativen Übung. 32 Kinder (5-11J) wurden aufgefordert, anhand von Bildern eine Geschichte zu erzählen (ca. 300 Wörter) und es wurde der Gebrauch von Possessivpronomen überprüft (Tallying Nominal Reference Errors). Die Testgüte („accuracy“) dieser diagnostischen Methode, zwischen FAS und Gesunden zu unterscheiden betrug 88 %, die Sensitivität, zwischen FAS und anderen zu unterscheiden betrug 100 % bei einem cut-off von 3,7 % Fehlern, die Spezifität 92,6 %. Seit 2008 wurden keine weiteren Ergebnisse dieser Methode publiziert.

Bei den übrigen Studien wurden statistische Differenzen in Profilausprägungen oder Korrelationen berechnet. (Ergebnisse der extrahierten Einzelstudien siehe Tabelle 4). Auf Studien zu ausgewählten neuropsychologischen Aspekten und Studien zur Differentialdiagnose wird aus Kapazitätsgründen nicht eingegangen (siehe Evidenztabelle). Im Folgenden sind die weiteren Studien mit Testung kompletter neuropsychologischer Profile aufgeführt.

Astley et al. 2009 [39] LoE 4 fanden an 81 Kindern (8-15J), die der 4DDC in 3 Gruppen differenzierte (1. FAS/pFAS, 2. Static encephalopathy/alcohol exposed without facial phenotype, severe neurocognitive dysfunction und 3. neurobehavioural disorder without facial. mild/moderate neurocognitive dysfunction) und gesunden Kontrollen innerhalb der 3 Gruppen mit Alkoholexposition keine durch neuropsychologische Tests allein messbaren Profilunterschiede. Zwischen FASD und Gesunden ergaben sich signifikante Unterschiede bezüglich neuropsychologischer Auffälligkeiten. Bei den 16 Kontrollkindern waren jeweils keine oder nur sehr wenige Scores um mind. 2 Standardabweichungen unter dem Bevölkerungsdurchschnitt zu verzeichnen (12,5 % bei „Immediate Recall“ und „IVA Full Response Quotient“, 6,3 % bei „Adaptive Behaviour“ und „Behavioural Problems- CBCL: Externalizing Problems“. Die FAS/PFAS-Kinder wiesen bei folgenden Tests mindestens 20 % auffällig niedrige Ergebnisse auf (Soft Neurologic Signs – QNST-II, General Intellectual Function-WISC III, Academic Achievement-KeyMath, Executive function – D-KFS, Verbal Memory, Attention, Receptive and Expressive Language, Adaptive Behaviour, Behavioural Problems, Caregiver Reports). Die höchsten Anteile auffälliger Scores waren in den Bereichen „Attention“ (75 %), „Receptive and Expressive Language“ (Conjunction and Transitions: 43 %), „Adaptive Behaviour“ (Composite: 75 %, Socialization 65 %) sowie „Behavioral Problems and Social Competence“ (CBCL – Internalizing Problems: 60 %, CBCL-Externalizing Problems 65 %) zu finden. Die „Caregiver Reports of Behaviour Related to Executive Function“ zeigten 80-90 % auffällig niedrige Scores (BRIEF: General Executive Composite 85 %, Behavioral Regulation Index 80 %, Metacognition Index 90 %). P-Werte werden in der Arbeit nicht angegeben.

Chasnoff et al. 2010 [40] LoE 4 untersuchten ein neuropsychologisches Profil an 78 adoptierten Kindern (keine Unterschiede in Alter, Geschlecht, sozialem Umfeld), die nach dem 4DDC in die Gruppen FAS, partial FAS (keine fazialen Auffälligkeiten) und ARND eingeteilt wurden. Sie fanden statistisch signifikante Unterschiede zwischen FAS und ARND im Hinblick auf das sprachliche Gedächtnis, zwischen FAS und pFAS für die exekutiven Funktionen „Sequencing“ und „Shifting“, zwischen FAS und pFAS für funktionale Kommunikation. Keine statistischen Unterschiede zeigten sich zwischen den Gruppen für „Behaviour Rating“, „Wisconsin Card Sorting“, „Academic function“ (u.a. Rechnen), und „Behaviour“. Die Power für diese Tests war nicht ausreichend, um einen existierenden Unterschied auszuschließen. Zudem waren die Gruppen nicht IQ-adjustiert. Der IQ zwischen den Gruppen war statistisch signifikant unterschiedlich.

Die beiden letzt genannten Studien verdeutlichen die Unsicherheit der Diskriminierung bei kleinen Gruppengrößen.

Vaurio et al. 2011 [42] LoE 4 untersuchten 110 Kinder von 6 bis 16 Jahren in IQ-matched-Pairs, ebenso waren die Fälle und Kontrollen in Bezug auf den SES (nach Hollingshead) und dem Alter gematcht. Die alkoholexponierte Gruppe wird mit FAS „full“ and „partial“ Dysmorphie-Kriterien beschrieben, eine getrennte Betrachtung von Vollbild-FAS und partiellem FAS erfolgte nicht. Die Untersucher waren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit verblindet. Es zeigten sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede, die post hoc Analyse ergab statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Kontrollgruppe beim „Wisconsin Card Sorting“, „Visual Motor Ability“, VRAT arithmetic, „Verbal Learning and Recall“ und „Behavioural Problem“. Eine Adjustierung für multiples Testen wird explizit angegeben (Bonferroni). Die Autoren nennen als Limitationen der Studie neben der limitierten Gruppengröße, der Gruppen- und Test-Selektion auch, dass sie nicht auf Psychopathologien untersuchten, die eine Kovariable darstellen könnten.

Nash et al. 2011 [47]. LoE 2b- Die Autoren publizierten 2011 eine retrospektive Chartauswertung zur Validierung ihrer 2006 entwickelten neuropsychologischen Checkliste aufgrund der Child Behaviour Checklist (siehe Nash et al. 2006 bei aggregierter Evidenz zu funktionellen ZNS-Auffälligkeiten in dem systematischen Review von Goh et al. 2008). Zusätzlich zur Abgrenzung von ADHD wollten sie die Abgrenzung zu ODD/CD (Oppositional Defiant/Conduct Disorder) testen, weshalb eine Gruppe von Kindern mit dieser Diagnose aufgenommen wurde. In der FASD Gruppe (n = 56) waren 4 Kinder mit FAS. Die Diskriminierung FASD zu Kontrollen (n = 50) gelang in dieser Auswertung mit einer sehr hohen Sensitivität (98 %), aber nur einer geringen Spezifität (42 %). Während 2006 die besten Werte mit sieben diskriminierenden Variablen erreicht worden waren, waren es nun 3 (Details siehe Evidenztablelle). Die Differentialdiagnose von FASD und ODD/CD gelang mit einer Sensitivität von 89 % und einer ebenfalls niedrigen Spezifität von 52 % durch abgefragte Kriterien (siehe Evidenztablelle). Zu beachten ist, dass es sich um eine retrospektive Auswertung handelt, überdies beschreiben die Autoren Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich Alter und sozioökonomischem Status.

4.6 Evidenz von Einzelstudien – strukturelle ZNS-Auffälligkeiten

Zu strukturellen ZNS-Auffälligkeiten wurden 30 Volltexte eingeschlossen. 11 davon wurden nach Rechercheschluss des Reviews von Goh et al. 2008 publiziert. In diesen Studien werden neben Volumenmessungen vorwiegend strukturelle Korrelationen zu neuropsychologischen Auffälligkeiten untersucht. Die meisten der Studien schlossen nur wenige Kinder mit dem Vollbild von FAS ein oder gaben nicht an, wie viele FAS-Kinder unter „FASD“ eingeschlossen waren. Es wurden deshalb nur Studien extrahiert, die die Anzahl der FAS-Kinder auswiesen und jeweils mindestens 10 FAS-Kinder einschlossen. Die Studie von Archibald et al. 2001 [56], wurde extrahiert, da sie in der aggregierten Evidenz explizit erwähnt wird und als eine frühe Studie das verminderte Gehirnvolumen in der MRT zeigt. Im Unterschied zu Astley et al. 2009 [57] beschrieben Archibald et al. 2001 das hippocampale Volumen als weitgehend erhalten.

Astley et al. 2009 LoE 4 [57]

Bei 81 Kindern (durchschnittl. Alter 12,4J) wurden MRT-Untersuchungen durchgeführt (1,5 Tesla, T1-Wichtung, zusätzlich Spektroskopie und funktionelle MRT). Es handelt sich um eine Fall-Kontrollstudie mit 4 Gruppen, davon u.a. 20 Kinder mit FAS oder partiellem FAS und 16 Kontrollen. Die absoluten Gehirnmaße zwischen FAS/pFAS und Kontrollen waren signifikant unterschiedlich. Die FAS/pFAS-Kinder hatten sowohl ein signifikant kleineres Gesamthirnvolumen als auch kleinere Volumina der Frontallappen (inkl. signifikanter Unterschiede bei grauer und weißer Substanz), des Nucleus caudatus, des Putamen und des Hippocampus. Bezüglich der Gruppe FAS/pFAS und einer Gruppe von Kindern ohne faziale Auffälligkeiten, aber ebenfalls mit bestätigtem schwerem pränatalen Alkoholkonsum und gleichermaßen ausgeprägten ZNS-Auffälligkeiten, zeigte sich, dass das Krankheitsbild mit fazialen Ausprägungen signifikante kleinere Volumina des Frontallappens, des midsagittalen Bereichs des zerebellären Wurmfortsatzes und des Nucleus Caudatus aufwies. Die Reduktion der Größe des Gesamthirnes und der einzelnen Regionen war signifikant korreliert mit einer erhöhten Frequenz, Menge und/oder Dauer des pränatalen Alkoholkonsums.

Bjorkqvist et al. 2010 [58] LoE 4

Bjorkqvist et al. untersuchten die Morphologie des Gyrus cinguli in einer Fall-Kontrollstudie mit 31 Kindern und Jugendlichen (8-16J) mit schwerer pränataler Alkoholexposition (n = 10 mit FAS-Diagnose) und 10 Kontrollen (nicht IQ-matched). Der Gyrus cinguli spielt eine Rolle bei kognitiver Kontrolle, Aufmerksamkeit und emotionaler Regulation. Der Gyrus cinguli sowie die Volumina der grauen und weißen Substanz wurden mittels MRT beurteilt. Nach Adjustierung in Bezug auf das Hirnvolumen insgesamt zeigte sich eine signifikante Reduktion der weißen Substanz im Gyrus cinguli, unabhängig von einer Diagnose des Vollbilds FAS, d.h. bei allen Kindern und Jugendlichen mit schwerer pränataler Alkoholexposition. Weiterhin zeigte sich eine Korrelation des Volumens der grauen Substanz mit WISC III-Freedom from Distractibility –Index.

Sowell et al. 2008 [59] LoE 4

Sowell et al. analysierten 21 Kinder und Jugendliche (8-22J, mittl. Alter 13,2J) mit FASD (14 mit FAS) und 21 Kontrollen (8-25J, mittl. Alter 12,6J) bezüglich struktureller Anomalitäten des Gehirns anhand einer hochauflösenden 3D-MRT-Untersuchung und Voxel-basierter Morphometrie. Sie fanden einen um bis zu 1,2 mm dickeren Kortex bei FASD im Vergleich zu den Kontrollen bilateral temporal, bilateral inferior parietal und in rechts frontalen Regionen. Eine signifikante Interaktion zeigte sich für rechte dorsale frontale Regionen für verbale Erinnerung in den linken okzipitalen Regionen für visuell-räumliche Funktionen

Yang et al. 2011 [60] LoE 4

Auch Yang et al 2011 bestätigen in ihrer MRT-Untersuchung an 69 Kindern und Jugendlichen mit FASD (mittl. Alter 13,2J, 21 mit FAS) im Vergleich zu Kontrollen ein signifikant kleineres Hirnvolumen und weisen darüber hinaus eine signifikante Verdickung der Großhirnrinde der gesamten Hirnoberfläche, aber auch beidseits inferior frontal und rechts medial temporal sowie superior temporal nach.

4.7 Evidenz von Einzelstudien – Gewichtung des Alkoholkonsums

Es wurde lediglich eine Studie identifiziert, die explizit auf die Frage nach der Gewichtung des mütterlichen Alkoholkonsums für die Diagnose FAS einging.

Burd et al. 2010 [37], LoE 3b

(Siehe Evidenztabelle). Die retrospektive Auswertung an über 300 Akten der von Burd entwickelten FAS-Checkliste zeigte ohne Berücksichtigung des Kriteriums mütterlicher Alkoholkonsum eine höhere Sensitivität (ca. 89 % vs. 85 %), dagegen verschlechterte sich die Spezifität um etwas mehr als 10 % (71,1 % vs 82,4 %). Damit liegt der Beitrag der Alkoholanamnese beim Vollbild des FAS erwartungsgemäß in dem besseren Ausschluss nicht an FAS erkrankter Personen, also der geringeren Falsch-Positivrate.

4.8 Zusammenfassung der inhaltlichen Ergebnisse

Wachstumsauffälligkeiten

Die vorliegende Evidenz (Level of Evidence - LoE 2b) zeigt pränatal bei Feten von Frauen mit persistierendem Alkoholkonsum in der Schwangerschaft, dass das Verhältnis von Kopfumfang zu Abdomenumfang (Kopfumfang-zu-Abdomenumfang-Ratio) im Vergleich zu den Feten alkoholabstinenter Frauen geringer ist [31]. Kinder mit FAS weisen auch postnatal einen kleineren Kopfumfang als gesunde Kinder auf. Bei 14jährigen Jugendlichen mit fetaler Alkoholexposition wurde eine mittlere Differenz des Kopfumfangs von 6,6 mm weniger als bei Altersgleichen ohne fetale Alkoholexposition erhoben. Für diese Abweichung wurden keine Perzentilenwerte angegeben [30]. In Bezug auf Größe und Gewicht zeigen Kinder mit FAS signifikant mehr Kleinwuchs (< 3. und < 5. Perzentile). Der Body Mass Index (BMI) als diagnostisches Kriterium hat eine ungenügende Sensitivität (max. 46% bei einem Cut-off der 10. Perzentile), jedoch eine gute Spezifität (100% bei einem Cut-off der 3. und der 5. Perzentile) [29].

Faziale Auffälligkeiten

Die Fallberichte aus den 70er Jahren beschreiben Kinder, die als FAS-Betroffene von Müttern mit gesichertem schwerem Alkoholkonsum in der Schwangerschaft diagnostiziert wurden [1]. An fazialen Auffälligkeiten wurden neben der kurzen Lidspalte zunächst vor allem eine Abflachung des Mittelgesichts und Mikrognathie beschrieben (LoE 4). Im Verlauf wurden die heute beurteilten Kriterien – kurze Lidspalte, verstrichenes Philtrum und dünne Oberlippe – anhand morphometrischer Analysen als die besten und präzisesten messbaren Kriterien identifiziert und in weiteren Studien validiert (LoE 1b-) [23][25]. Problematisch bei allen Validierungsstudien ist, dass der Referenzstandard nicht unabhängig vom getesteten Aspekt ist, da zur Diagnose des FAS immer die Mitbeurteilung der fazialen Kriterien erforderlich ist („Incorporation Bias“). In den Validierungsstudien wurde jeweils eine Sensitivität von 100% erreicht, jedoch eine geringere Spezifität (87,5% - >90%). Vor allem aufgrund der falsch positiven Testergebnisse muss die Diagnose durch weitere Kriterien bestätigt werden. Computergestützte Laseranalysen (LoE 2b-) bringen in den Studien keinen Zugewinn an diagnostischer Sicherheit [34] [35].

Anomalien des ZNS (funktionelle und strukturelle ZNS-Auffälligkeiten)

a. Strukturelle Auffälligkeiten

Es liegen Fall-Kontrollstudien (LoE 4) vor, in denen anhand von Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchungen nachgewiesen wurde, dass FAS-Kinder absolut gemessen ein kleineres Gehirnvolumen haben und auch die einzelnen Gehirnstrukturen kleiner sind (z.B. [57]). Die Evidenz zu überproportionalen relativen Änderungen einzelner Gehirnregionen ist nicht eindeutig. Zwei Einzelstudien (LoE 4) beschreiben einen verdickten Kortex [59][60]. Es wurden weiterhin Hinweise darauf gefunden, dass auffälliges Verhalten mit Veränderungen bestimmter Hirnregionen assoziiert ist (z.B. [58]). Studien, die eine Differentialdiagnose erlauben, wurden nicht identifiziert. Es liegt keine Studie vor, in der anhand von MRT-Untersuchungen des Gehirns die Diagnose FAS gestellt wurde.

b. Funktionelle Auffälligkeiten

Zu funktionellen ZNS-Auffälligkeiten liegen zahlreiche Studien zu verschiedenen neuropsychologischen Aspekten (u.a. Intelligenzquotient (IQ), Gedächtnis, exekutive Funktionen, Verhalten) vor [6] [28] [36-54]. In einigen Studien wurde aufgrund komplexer neuropsychologischer Profile die Diagnose FAS gestellt, während in anderen Studien nur wenige Parameter herangezogen wurden. Nur zwei prospektive Fall-Kontroll-Studien weisen Testgüteparameter aus (LoE 4) [38] [41]. In einer Studie konnte anhand von 22 neuropsychologischen Kriterien aus mehreren Tests in 92% richtig diagnostiziert werden, ob ein FAS oder kein FAS vorlag. 14 dieser Kriterien betrafen exekutive Funktionen [41]. Allein aufgrund der Einschätzung von Lehrern zu Hyperaktivität und Aufmerksamkeit wurde in der anderen Studie bei 75% der untersuchten Schulkinder das Vorliegen eines FAS richtig diagnostiziert [38]. In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Auswertung (LoE 4) wurde das Vorliegen eines FAS anhand von nominalen Referenz-Irrtümern zu 97% richtig erkannt [55]. Die genannten Studien sind alle als explorativ einzustufen. Es

fehlen für die untersuchten Kriterien jeweils prospektiv geplante Validierungsstudien. Die einzig verfügbare Validierungsstudie zu funktionellen ZNS-Auffälligkeiten ist retrospektiv und betrifft einen Fragebogen zum kindlichen Verhalten, der durch Eltern oder Betreuer beantwortet wird [47]. Die Validierungsstudie ergab, dass fast alle Kinder mit FAS bzw. dem Spektrum fetal erworbener alkohol-assoziiierter Störungen aufgrund auffälligen Verhaltens richtig erkannt wurden, jedoch auch mehr als die Hälfte der Kontrollkinder dem Verdacht auf die Erkrankung FAS ausgesetzt wurde. In den vorliegenden Studien zur differentialdiagnostischen Abgrenzung des FAS gegenüber anderen neuropsychologischen Störungen, ist insbesondere die Abgrenzung zu dem häufig gleichzeitig vorliegenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) schwierig. Ein neuropsychologischer Unterschied kann laut Studienergebnissen bei visuellen und räumlichen Fähigkeiten, bzw. Fähigkeiten der Problemlösung und des Arbeitsgedächtnisses festgestellt werden [42-45].

Intrauterine Alkoholexposition (Gewichtung des Alkoholkonsums der Mutter als diagnostisches Kriterium)

Es konnte lediglich eine retrospektive Kohortenstudie zur Beantwortung der Frage herangezogen werden, welche Bedeutung das Kriterium „Alkoholkonsum der Mutter“ für die Sicherheit der Diagnose FAS hat (LoE 3b) [37]. Ohne Berücksichtigung dieses Kriteriums zeigte sich eine etwas höhere Sensitivität für die Diagnose FAS (ca. 89 % vs 85 %), dagegen verschlechterte sich die Spezifität um etwas mehr als 10 % (71,1 % vs 82,4 %). Damit liegt der Beitrag der Alkoholanamnese beim Vollbild des FAS erwartungsgemäß im besseren Ausschluss von nicht an FAS erkrankten Personen, also in einer geringeren Falsch-Positiv-Rate.

4.9 Fazit

Zur Diagnose des fetalen Alkoholsyndroms wurden vorwiegend Fall-Kontroll-Studien identifiziert. Nur wenige Studien waren als explorative Kohortenstudien oder als Kohortenstudien mit Validierung diagnostischer Kriterien angelegt. Ein unabhängiger Referenzstandard ist für das fetale Alkoholsyndrom nicht gegeben. Hinsichtlich der einzelnen Kriterien kann Folgendes festgestellt werden:

- Wachstumsauffälligkeit ist nach Ausschluss anderer Ursachen ein sinnvolles diagnostisches Kriterium.
- Als Screening-Tool weisen die fazialen Kriterien die besten Testgüteparameter auf.
- Nur wenige Fall-Kontrollstudien zu funktionellen ZNS-Auffälligkeiten wiesen Testgüteparameter auf. Es liegen keine guten Validierungsstudien vor. Aus diesem Grund kann das neuropsychologische Profil ebenfalls nur ein Baustein in der Diagnose des FAS sein. Untersuchungen zu strukturellen Veränderungen wurden immer erst nach der Diagnosestellung FAS durchgeführt und eignen sich somit bisher nicht als eigenständiges Kriterium zur Erstdiagnostik.
- Der Beitrag der Alkoholanamnese beim Vollbild des FAS liegt in dem besseren Ausschluss von nicht an FAS erkrankten Personen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich keines der vier Kriterien (Wachstumsauffälligkeit, faziale Auffälligkeit, ZNS-Auffälligkeiten, Alkoholkonsum der Mutter) als alleiniges Kriterium für die Diagnose FAS eignet. Die Diagnose sollte immer in der Gesamtschau der Kriterien durch ein erfahrenes Team gestellt werden.

5. Evidenztabellen

5.1 Evidenztabelle der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte

Tabelle 7: Evidenztabelle systematische Reviews und HTA-Berichte (themenübergreifend)

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
FAS all aspects, focus on prevention						
Systematic review/ Elliott L. et al., 2008 [3]	Systematic search in Medline, EMBASE, Scopus and PsycInfo databases. Review databases: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, Health Technology Assessment database, NHS Economic Evaluation database. HTA databases. Clinical Practice Guideline: National Guideline Clearing House database; Agency for Healthcare Research and Quality; US Preventative Services Task Force,	Aim of the whole review: evaluation of the main strategies of prevention, screening, diagnosis and management of FAS. <u>1. Prenatal screening</u> : Research questions: Are screening tools able to identify women at increased risk of having a child with FASD? Intervention: 1. Any strategy that aims to reduce the incidence of FASD 2. Any alcohol screening tool that has been: a) designed for use in pregnant women or designed to evaluate a woman's risk of having a child with FASD or b) designed for use in the general population but has	<u>1. Prenatal screening/ screening tools:</u> Biomarkers: The literature search identified five publications which evaluated the ability of biomarkers to detect alcohol consumption in pregnant women (see Table 42). AST, ALT, MCV, GGT, CDT Combination of all biomarkers PAUI ACOG antepartum record WBAA, Urine Analysis There is no evidence that biomarkers are appropriate either as a screening tool in a clinical setting or as a comparator. Questionnaires , which aim to identify pregnant women with alcohol problems : The pregnancy specific screening tools TWEAK and T-ACE were evaluated in seven publications: the most appropriate screening tool for use in the prenatal setting is the	Only facts with regard to diagnostics were extracted for the evidence report "Diagnostik des FAS": Evidence assessment with NHMRC. Studies on fatty acid ethyl esters are not completely taken into account. Assessment of study eligibility by one reviewer. Data extraction by two reviewers Evidence for screening tools with questionnaires limited:	<u>1. Prenatal screening/ screening tools:</u> LoE 3-4 for this part of the review <u>2. Post-natal screening and diagnosis:</u> LoE 5 (in this part of the review the authors do not report any evaluation with NHMRC. Quality / methodology of the single papers were not described) Methodik dieser Publikationen werden ebenfalls kaum bis gar nicht beschrieben.	1. Prenatal screening/ screening tools: Biomarkers: Magnusson A et al. J Stud Alcohol 2005; 66(2):157-164. Budd KW et al., (2000). J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 29(2):129-136. Stoler JM et al. (1998). J Pediatr. 133(3):346-352. Christmas JT et al., (1992). Obstet Gynecol. 80(5):750-754. Larsson G et al., (1983). Am J Obstet Gynecol. 147(6):654-657. Questionnaire: Sokol RJ et al., (1989).

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
	<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network Library + hand searching of relevant journals.</p> <p>Zeit: <1966 until Juli 2008</p> <p><u>1. Prenatal screening</u> Inclusion criterias: English language. All levels of evidence including existing systematic reviews and clinical practice guidelines, as well as different types of original studies will be eligible for inclusion (controlled and uncontrolled). Exclusion: not a clinical study, wrong intervention, wrong outcome, not in English</p> <p>Patient population Women at high risk of having a child with FASD (to identify tertiary prevention strategies)</p> <p><u>2. Post-natal screening and</u></p>	<p>been evaluated in pregnant women or used to determine if women are at increased risk of having a child with FASD</p> <p>Comparator Any comparator</p> <p>Outcomes 1. Reduction in the incidence of FASD 2. Reduction in alcohol use during pregnancy or in women of childbearing age 3. Sensitivity and specificity of the screening tool</p> <p><u>2. Post-natal screening and diagnosis:</u> Research questions: - Are postnatal screening tools (aimed at an individual suspected of having FASD and/or their mother) effective at identifying individuals who should undergo a full diagnostic FASD evaluation? - Do diagnostic tools increase the accuracy of FASD identification? Intervention: Any strategy that aims to identify an individual who may have FAS or diagnose an individual who may have FAS</p> <p>Comparator:</p>	<p>TWEAK or T-ACE (Level III-2) All publications which compared the TWEAK and T-ACE with other screening tools reported that these two screening tools had the highest sensitivity and specificity. The standard cut-point for „risk drinking“ is a score of ≥ 2 using either test, however a score of ≥ 1 or ≥ 3 may be appropriate in a clinic with an unusually high or low-risk population.(S.130)</p> <p><u>2. Post-natal screening and diagnosis</u> The literature search did not identify any systematic reviews of screening or diagnostic criteria. The literature search identified three articles describing FASD or FAS postnatal diagnostic criteria: <u>Institute of Medicine, 4-Digit Diagnostic Code and Hoyme Updated Institute of Medicine Criteria</u>. Two guidelines addressing screening (<u>Canadian FASD Referral Guidelines and Centre for Disease Control FASerral Guidelines</u>) and three guidelines addressing Diagnostics (<u>Canadian Guidelines, Centre for Disease Control Guidelines and British Medical Association Guidelines</u>) were identified. There was very little high level evidence available for these strategies. A review by Peardon 2008 found that the 4-Digit Diagnostic code was the most commonly used diagnostic criteria</p>	<p>small number of published studies and low-level of evidence available (Level III-2).</p> <p>For the assessment of postnatal screening and diagnosis literature only systematic reviews and published guidelines eligible for inclusion.</p> <p>Post-natal screening and diagnosis : According to the authors of the review were the studies identified in the literature search generally of limited quality (methodology and appraisal for these references not reported)</p> <p>This “top level” review of the postnatal screening and diagnostic literature did not identify any publications that evaluated the accuracy of the</p>	<p>(da für die betrachteten verschiedenen Abschnitte des Reviews unterschiedliche Einschluss-Kriterien der Studientypen angewendet wurden und sehr unterschiedliche Studien betrachtet wurden, ist eine Gesamtbewertung nicht möglich).</p>	<p>Am J Obstet Gynecol. 160(4):863-870.</p> <p>Russell M et al., (1994). Clin Exp Res. 18(5):1156-1161.</p> <p>Russell M et al., (1996). Am J Public Health. 86(10):1435-1439.</p> <p>Chang G et al., . (1998). Obstet Gynecol. 91(6):892-898.</p> <p>Chang G et al., J Stud Alcohol 1999; 60(3):306-309.</p> <p>Chang G et al. Am J Addict 1999; 8(2):87-93.</p> <p>Dawson DA et al. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25(9):1342-1349.</p> <p>2. Post-natal screening and diagnosis: 4-Digit Diagnostic Code Astley, S. 2004. Diagnostic Guide for Fetal Alcohol Spectrum Disorders: The 4-Digit Diagnostic Code. University of Washington Publication Services.</p>

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
	<p><u>diagnosis:</u> Inclusion criterias: English language. Assessment of literature was conducted as a top level review. Therefore, only systematic reviews and published guidelines were eligible for inclusion.</p> <p>Population: Individuals who may have FAS or mothers of individuals who may have FAS</p>	<p>any Comparator Outcome: Sensitivity und specificity of FAS diagnostics</p>	<p>worldwide.</p> <p><u>Results:</u> Two guidelines addressing screening: Recommendation that screening should occur based on identification of facial features, known exposure to alcohol or learning and/or behavioural difficulties. The CDC guidelines state that the screening should provide assistance in making the referral decision, rather than be used as a definitive screening tool.</p> <p>Guidelines und articles addressing Diagnostics : The five diagnostic approaches were broadly similar, evaluating maternal prenatal alcohol exposure, characteristic facial abnormalities, growth retardation and CNS abnormalities. All publications discussed the significant problems associated with diagnosing the less severe forms of FASD (i.e. children who did not meet the definition of FAS but had significant disabilities as a result of prenatal alcohol exposure). The diagnostic criteria and guidelines are widely used internationally, however there is no consensus on which criteria are most appropriate in the clinical setting.</p>	<p>diagnostic criteria. Conclusion of the authors is that no evidence exists for any criterion as the most appropriate.</p>		<p>Canadian Guidelines Chudley A et al. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. Can Med Assoc J 2005; 172(Suppl):Mar05-S21.</p> <p>CDC - National Centre on Birth Defects and Developmental Disabilities. Fetal Alcohol Syndrome: Guidelines for Referral and Diagnosis. 2004. Centre for Disease Control.</p> <p>Institute of Medicine - Stratton K et al., 1996. Fetal alcohol syndrome: diagnosis, epidemiology, prevention, and treatment. Washington: Institute of Medicine and National Academy Press.</p> <p>Hoyme Updated Institute of Medicine - Hoyme HE et al. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: Clarification of the 1996 Institute of Medicine Criteria. Paediatrics 2005; 115(39):47.</p>

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
						<p>BMA Board of Science. Fetal alcohol spectrum disorders: A guide for healthcare professionals. 2007.</p> <p>Peadon E et al., (2008). BMC Paed; 8:12-20. FASD referral guidelines (Public Health Agency of Canada, 2005).</p>
<p>Anmerkung: Goh et al. 2008 wird unter den jeweiligen Themen extrahiert, da sehr ausführlich.</p>						

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
Mukherjee RA et al., 2006 review with systematic search [10]	Search in all major electronic databases incl. Medline, Embase, Psychlit, Ovid from 1966-2006. Using mesh headings: Fetal alcohol syndrome, Fetal alcohol effects, Fetal alcohol spectrum disorder and Prenatal alcohol. Databases were combined to give an overall single category with no exclusions from which further searches were combined. These included knowledge of fetal alcohol syndrome, pathology, psychology and management. References cited in published articles were also reviewed. Inclusion/ Exclusion: Detailed criteria are not described Patient population: Not described	Overview of following points: 1) Definition and clinical criteria of FASD and its subgroups 2) Knowledge levels of fetal alcohol spectrum disorders by the general public and health professionals 3) Pathology 4) Neurocognitive Deficits and secondary disabilities 5) Management	<i>Only data with regard to diagnostics are referred, i.e. to point 1) and 4) and a part of 5):</i> 1) Definition and clinical criteria 1. Fetal alcohol syndrome: confirmed alcohol exposure a alcohol exposure b facial pattern of short palpebral fissures <10 percentile, thin upper lip vermilion, smooth philtrum c evidence of pre/postnatal growth retardation d evidence of neurocognitive deficits 2 Fetal alcohol syndrome: no confirmed alcohol exposure a as above but no alcohol exposure found 3 Partial fetal alcohol syndrome: confirmed alcohol exposure a not all of the above features are present but neurocognitive and some facial features needed 4 Alcohol related birth defect a confirmed maternal alcohol consumption as well as some but not all of the facial features are present, however, the behavioural features or structural abnormalities are more pronounced 5 Alcohol related neurodevelopmental disorder a confirmed maternal alcohol consumption with the absence of growth retardation or facial features	Cited "systematic reviews" such as Rasmussen et al. had not systematically searched literature (in this review methodology is not described) Quality/methodology of single studies is not described There is no description of efforts to identify publication bias. How many reviewers the studies assessed is not mentioned. Heterogenity is not discussed. P values, confidence intervals or other statistical measures are not reported.	2a-5 The review comprises studies of different kinds of quality (guideline, reviews, expert opinions (4digitcode) and primary studies – as far as assessable	1) - Chudley AE et al., Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. Can Med Assoc J 2005;172:S1–21 - Hoyme HE et al. A practical clinical approach to the diagnosis of fetal alcohol spectrum disorder: clarification of the 1996 institute of medicine criteria. Paediatrics 2005;115:39–47 4) - Jacobson JL et al. Alcohol Res Health 2002;26:282–6 - Rasmussen C. Alcohol Clin Expl Res 2005;29:1359–67 - Streithguth AP et al.. Sem Clin Neuropsychiatry 2000;5:177–90 5) - Russel M. Alcohol Res Health 1994;18:55–61 - Chan D. J FAS Int 2003;1:e9

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
			<p>and with the neurocognitive features being prominent.</p> <p>Methods of diagnosis of facial abnormalities: note all of these require careful history taking and evidence of growth retardation to make the diagnosis:</p> <p>1 Gestalt: facial pattern recognition requires experience and clear history. Issues of accuracy and inconsistency often found</p> <p>2 D score method: computational method for facial pattern based on careful measurements of abnormalities: requires a high degree of training and skill restricting practice to a few</p> <p>3 4-digit scoring method and facial photographic recognition software: applies areas of history and facial recognition to four 4-point Likert scales to establish diagnosis. Requires minimal training and can be used easily by all in clinical settings</p> <p>4) Neurocognitive Deficits</p> <ul style="list-style-type: none"> -Core areas of psychological deficits (Jacobson JL et al. 2002) . Hyperactivity . Attention deficits . Sustained attention . Focused attention . Cognitive flexibility . Planning difficulties . Learning/memory problems . New memories not consolidated . Lower IQ 			

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
			<ul style="list-style-type: none"> . Arithmetic difficulties . Receptive language difficulties . Verbal processing problems . Social understanding difficulties - Common secondary difficulties seen (Streithguth AP et al.) . Psychiatric problem (95% have some form of diagnosable mental disorder: ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), social and communicatory impairments, personality disorder, schizophrenia, addiction and depression. . Disrupted school experience . Trouble with the law . Confinement . Inappropriate sexual behaviour (50%) . Alcohol/drug problems <p>Much of this can be related to their inability to control and maintain their behaviour attributable to damage caused to their executive function abilities combined with difficulties in receptive language and inability to consolidate memories because of temporal/ hippocampal damage.</p> <p>5)Methods of detection alcohol consumption of mothers: Emerging methods such as the use of routine screening tools such as TWEAK, hair sampling, or meconium testing have been suggested. However, the ethical debate around their use is in its infancy thus clarification is required before they can</p>			

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
<p style="text-align: center;">be recommended routinely.</p> <p>Biomarker</p>						

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
<p>Systematic review, Burd L et al., 2008 [8]</p>	<p>Literature search was conducted in Pubmed using the terms meconium, fatty acid ethyl esters, biomarkers and prenatal alcohol exposure. + hand searching</p> <p>Inclusion criteria: only peer reviewed studies utilizing analysis of meconium for the presence of FAEE in humans up through the year 2007 and all languages.</p> <p>Exclusion: not peer reviewed or without data on humans</p> <p>Population: data on 2221 subjects; 455 (20.5%) met their respective study's criteria for alcohol exposure. 502 (22,6%) FAEE levels above the study's cut-off.</p>	<p>Measurement of fatty acid ethyl esters (FAEE) in meconium as biomarkers for prenatal alcohol exposure (PAE).</p> <p>1)laboratory techniques 2)individual FAEE or combined FAEE 3) Cut-offs 4)Sensitivity and Specificity 5) exposure assesment for prenatal alcohol use</p> <p>Reported alcohol exposure serves as reference (s. remark in column of special features).</p>	<p>10 article were found with 6 different assessment strategies and 4 different analytical techniques.</p> <p>1)Multiple laboratory techniques for detection of FAEE in meconium were used (s. table 1): - Gas chromatography/ Flame Ionization Detection (GC-FID) - Gas chromatograph/ Mass Spectroscopy (GC-MS) - Selected ion monitoring (SIM with GC-MS) - GC-MS/MS (tandem MS) According to the authors , tandem mass Spectroscopy is one of the most selective detection techniques.</p> <p>2) A variable range of individual FAEE (9 FAEEs) or combinations for PAE as a positive marker were used (table 2): Ethyl laureate, ethyl palmitate etc.</p> <p>3) There was also variance in the methods used to determine the cutoffs (table 3)</p> <p>4) Sensitivity and Specificity (table 4) also vary. Best values were found for ethyl oleate with sensitivity of 84.2% and specificity of 83.3%, cut-off 0.032 µg/g (Bearer et al. 2003). Thus, developing a summary estimate of the accurancy of detection of PAE of combined estimates of sensitivity or specificity was not possible.</p>	<p>Beginning of time period for literature search is not indicated.</p> <p>Quality and study design (control groups?) of single studies are not described.</p> <p>Assessment of history of alcohol exposure is highly variable, most were not assessing the time period of alcohol consumption in pregnancy (most relevant 3rd trimester when meconium is formed, only 4 studies). Thus, consumption earlier in pregnancy is not detectable by meconium assay.</p> <p>Limitation of the review is the troublesome heterogeneity of measurements of the single studies. Thus, outcome measures are not comparable.</p>	<p>3b - (as without reference standard and troublesome heterogeneity)</p>	<p>Bearer CF et al., 2003. J Pediatr 143: 463-469.</p> <p>Bearer CF et al., 1999. Alcohol Clin Exp Res 23: 487-492.</p> <p>Bearer CF et al., 2005. J Pediatr 146: 824-830.</p> <p>Chan D et al., 2003. Ther Drug Monit 25: 271-278.</p> <p>Chan D et al., 2004. Ther Drug Monit 26: 474-481.</p> <p>Derauf C et al., 2003. Am J of Epedimiol 158: 705-709.</p> <p>Klein J et al., 1999. Ther Drug Monit 21: 644-646.</p> <p>Moore C et al., 2003. Clin Chem 49:133-136</p> <p>Moore C et al., 2001. Clin Chem Acta 312:235-238.</p> <p>Ostrea EM et al., 2006. Alcohol Clin Exp Res 30: 1152-1159</p>

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
			<p>5) Strategies for exposure assessment for prenatal alcohol use were also variable (table 5): Maternal self-reporting; medical record review, clinician suspicion; screening questionnaire or interview, timeline follow-back approach.</p> <p>9 articles found a correlation between FAEE levels and maternal alcohol consumption, one article found not (Derauf et al.).</p>	<p>Due to incompleteness of data pooling of the variables were not possible.</p> <p>Except for data to sensitivity and specificity other statistical measures were not reported.</p> <p>There is no description of efforts to identify publication bias.</p>		
<p>Goh I.Y. et al. 2008 Systematic Review Here extracted: underlying evidence report of the sited publication given in a link Biomarker</p>	<p>Search Methods: Search in Medline and Pubmed 1966 up to 12/2007 No language restriction Search terms: screening, fetal alcohol spectrum disorder, fetal alcohol syndrome Inclusion criteria: methodologies of screening for FASD in children up to 18 years, Studies of adults</p>	<p>Different Screening methods for FAS Evaluation of Test accuracy: Sensitivity Specificity Positive predictive Value Negative predictive Value</p>	<p>Biomarker 1. Meconium Fatty acid ethyl esters (FAEE) – true correlate, only 2.+3. trimester Quantified as linoleic, palmitic, oleic, stERIC, palmitoleic esters. 1. Study in Hawaii prevalence 16,7% positive 2. Study anonymous population study: 2,5% positive 3. Study in Montevideo 44% positive 4. Study anonymous population: 26% positive The disadvantage of meconium screening is that there is a limited window to collect meconium. Meconium is only able to detect prenatal ethanol exposure in the second and third</p>	<p>No description of the underlying study quality</p>	<p>LOE not possible</p>	<p>Biomarker 1. Meconium Koren G, et al. Ther Drug Monit 2002; 24(1):23-25. Moore C, et al. Clin Chem 2003; 49(1):133- 136. Gareri J et al. Ther Drug Monit 2008; 30(2):239- 245. Hutson J. R. et al. Can J Clin Pharm 2007; 14(2):e169. Goh, Y. I.,et al. Clin Pharm Ther 2008; 83(S1):S75. 2. Hair Caprara DL et al. Ther</p>

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
	excluded		<p>trimester of pregnancy. Moreover, there has not yet been a correlation of how much FAEE correspond to the development of FASD.</p> <p>2. Hair FAEE have been demonstrated to concentrate in the hair matrix in adults. Studies in neonates have demonstrated that babies exposed to alcohol have been able to quantify FAEE in infants exposed to excessive quantities of alcohol This test is in its developmental stages and its clinical sensitivity and specificity have not yet been determined.</p> <p>3. Cord blood Gallot et al. measured AST, ALT, GGT, CDT in fetal cord blood to exposed neonates immediately after birth over a 1-year period. Of 870 samples, only 2 cases of FASD were identified and there were no significant correlations between maternal and cord blood biomarkers. Thus, using these parameters is not an effective means of screening for prenatal alcohol exposure.</p>			<p>Drug Monit 2005; 27(6):811-815. Klein J et al. Ther Drug Monit 1999; 21(6):644-646. 3. Cord blood Gallot D et al. Clin Chem Lab Med 2007; 45(4):546-548.</p>
FAS –faziale Auffälligkeiten						

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
<p>Abdelrahman A et al., 2009 [9] Review with systematic search</p>	<p>Search was conducted in Medline from its inception to March 2009 for original research and review articles relating to prenatal alcohol exposure, using combinations of the terms 'fetal alcohol', 'eye', 'ophthalmic' and 'alcohol teratogenesis'. No language restrictions were applied. Reference lists of identified articles were also searched</p> <p>Inclusion/ Exclusion: detailed criteria not described</p> <p>Patient population: children with FAS</p>	<p>Objective of the review was to describe the effects of prenatal alcohol exposure on the eye, quantify their incidence and comment on their importance in diagnosis of children with FAS.</p>	<p>1) Short palpebral fissures: A shortened distance between the inner and outer corners of each eye, defined as a length two or more standard deviations below the mean. The presence of short palpebral fissures is of particular discriminant value in FAS.</p> <p>2) Epicanthus: This is a lateral extension of the skin of the bridge of the nose over the endocanthion. A study found 80% of children prenatally exposed to ethanol had epicanthus;</p> <p>3) Ocular hypertelorism: Defined as an increased interorbital distance, and may be measured as the distance from right endocanthion to left endocanthion. It is a commonly reported finding in FAS, although not pathognomonic of the condition</p> <p>4) Coloboma: Normally the choroid fissure closes during the seventh week of development - failure of closure results in the formation of a distinctive cleft in the iris known as coloboma iridis. This is one of the key extensive malformations that may be found in children with FAS (no reference indicated)</p> <p>5) Strabismus: An abnormal alignment of the two eyes. While it is a non-specific finding, it is common in FAS and may be diagnostically useful in conjunction with other features;</p>	<p>References are partially not indicated.</p> <p>Quality/methodology of single studies is not described</p> <p>There is no description of efforts to identify publication bias.</p> <p>How many reviewers the studies assessed is not mentioned.</p> <p>Heterogeneity is not discussed.</p> <p>P values, confidence intervals or other statistical measures are not reported.</p>	<p>As quality and design of studies are not indicated a level of evidence (LoE) cannot be assigned or is Expertopinion</p>	<p>1) Clarren SK, Smith DW. New Engl J Med 1978;298(19):1063-7. 2) Manning MA, Hoyme HH. Neurosci Biobehav Rev 2007;31(2):230-8. 3) Astley SJ, Clarren SK. Alcohol Alcohol 2001;36(2):147-59. 5) +6) Strömland K. Surv Ophthalmol 1987;31(4):277. 8) Ribeiro IM et al.. Eur J Ophthalmol 2007;17(1):104-9. Flanigan EY et al.. J Pediatr 2008;153(3):391-5. Hug TE et al..J Appos 2000;4(4):200-4.</p>

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
			<p>Strömmland et al. found that of thirty children with FAS, 13 had strabismus, 12 of which had a horizontal convergent form (esotropia)</p> <p>6) Blepharoptosis: (or ptosis), is drooping of the upper eyelid. Although it is a non-specific sign, Strömmland found that 20% of children with FAS had blepharoptosis.</p> <p>7) Microphthalmia: An abnormally small eye – is a frequent finding in FAS and was included in the Fetal Alcohol Study Group diagnostic criteria. However, the diagnostic usefulness of this condition is limited by difficulty in detection, particularly in the presence of confounding factors such as microcephaly and short palpebral fissures (no reference indicated)</p> <p>8) Abnormalities of the fundus: The fundus may be affected by various abnormalities - the most common findings are hypoplasia of the optic nerve and increased tortuosity of the retinal vessels. In a cohort of Swedish children with FAS, Strömmland found optic nerve hypoplasia in 48% and increased tortuosity in 49%². More recently, Hug et al suggested that prenatal alcohol exposure leads to disturbed retinal function on the basis of abnormal electroretinograms in ten children with FAS.</p> <p>On the whole, the authors recommend full ophthalmic examination with</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inspection for periocular features, 			

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
			possibly supplemented by morphometric analysis • Measurement of visual acuity (using visual evoked potentials), visual fields and eye movements • Slit lamp examination of anterior segment and media • Ophthalmoscopic examination with particular attention paid to the optic disc			
Goh I.Y. et al. 2008 Systematic Review Here extracted: underlying evidence report of the sited publication given in a link [6] Facial	Search Methods: Search in Medline and Pubmed 1966 up to 12/2007 No language restriction Search terms: screening, fetal alcohol spectrum disorder, fetal alcohol syndrome Inclusion criteria: methodologies of screening for FASD in children up to 18 years, Studies of adults excluded	Different Screening methods for FAS Evaluation of Test accuracy: Sensitivity Specificity Positive predictive Value Negative predictive Value	1. Physical Screening Tools 1a. Facial Phenotype Astley + Clarren 1995: quantitative case definition of FAS facial phenotype evaluating children 0-10y, 1993-95 Best discriminating between FAS and No-Fas: Hypoplastic midface, smooth philtrum, thin upper lip D-scores : 100% sensitive, 87.2% specific (3-point Likert scale). Astley+Clarren 1996 Development of a photographic screening tool for the FAS facial phenotype (4-digit diagnostic code: growth deficiency, FAS face phenotype, CNS damage/dysfunction, and gestational alcohol exposure and D-score to measure the magnitude of expression of FAS facial phenotype. Evaluation 1. 42 subjects with FAS /84 controls. Photographs were obtained aligned to the frontal plane and phenotypic expressions were recorded on a 5-point	No consistent information about underlying study quality. Case-Control-Studies Cohortstudies No information about control groups resp. how the diagnosis was validated	Keine Angabe der Studienqualität – LOE nicht möglich	1. Physical Screening tools 1a. Facial Phenotype Astley SJ, Clarren SK. Alcohol Clin Exp Res 1995; 19(6):1565-1571. Astley SJ, Clarren SK. J Pediatr 1996; 129(1):33-41. Astley SJ, Clarren SK. Alcohol Alcohol 2000; 35(4):400-410. Astley SJ et al. J Pediatr 2002; 141(5):712-717. Avner M, et al. J FAS Int 2006; 4(e20):1-7. Douglas TS, Viljoen DL. Ann Hum Biol 2006; 33(2):241-254. Moore ES et al. Alcohol Clin Exp Res 2007; 31(10):1707-1713. Mutsvangwa T, Douglas TS. J Anat 2007; 210(2):209-220. 1b. Screening Checklist

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
			<p>Likert scale . 99% sensitivity, 95% specificity, and 98% accuracy. Sensitivity and specificity were not affected by race, gender, and age. 2. Astley et al. 2002 Screening of children in a Foster program, age 0–12 years (1999-2001). Facial features were ranked using the Lip-Philtrum Guide in their Fetal Alcohol Syndrome Facial Photographic Analysis Software (Version 1.0.0.). Prevalence of FAS 10/1.000. screening tool: 100% sensitivity, 99.8% specificity, 85.7% predictive value positive, 100% predictive value negative 3. Validation in 40 children resulted in 4 false positive and no false negative 100% Sensitivity 64% Specificity Problem computer-assisted measurement tended to underestimate true length of palpebral fissure e. <4y children. 4. Studies with different ethnies revealed that ethnical differences exist (f.e. eye distance measurement different in southafrican children) Reduces size of eye orbit consistent discriminating feature Checklist FAS-Screen (32.items) 1_ Checklist focuses physical parameters but addresses also</p>			<p>Burd L et al. The FAS Screen, Addict Biol 1999; 4:329-336. Poitra BA et al. Neurotoxicol Teratol 2003; 25(6):725-729.</p>

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege	
			<p>developmental changes 100% sensitivity, 94% specificity, PPV 92%, Accuracy 94%</p> <p>2. Validation in kindergarden children Staff received 4 hours of training on the screening tool, 10-minute screening by the school after informed consent "normal sample", 1.384 children were screened over 9 years, during which 69 (5%) were positive. After referral 7 (10%) were found to have FAS or partial FAS. Diagnose was given in a center, interdisciplinary experts. 100% sensitivity 95,43% specific 95% accurate</p>				
FAS – ZNS-strukturelle Auffälligkeiten							
Geuze E, 2005;10(2): 160-84. [7]	Literature search Medline Indexed with keywords Hippocampus, volume and MRI English-language, human subject, 423 relevant hits 1988 up to 12/2003	data-driven papers on hippocampal volumetry	Disease related changes of hippocampus volume	<p>Only results for FAS, Autism, Low birth weight, ADHD stated</p> <p>1. FAS : 1 study volume not changed compared to controls Archibald SL et al. 2001 14 FAS, 12 AE + 41 healthy controls</p> <p>2. ADHD: 1 study volume not changed in comparison to controls Castellanos FX et al.</p>	1. Archibald SL et al. 2001 2. Castellanos FX et al. 1996		

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
Goh I.Y. et al. 2008 Systematic Review Here extracted: underlying evidence report of the sited publication given in a link Neuroima ging	Search Methods: Search in Medline and Pubmed 1966 up to 12/2007 No language restriction Search terms: screening, fetal alcohol spectrum disorder, fetal alcohol syndrome Inclusion criteria: methodologies of screening for FASD in children up to 18 years, Studies of adults excluded	Different Screening methods for FAS Evaluation of Test accuracy: Sensitivity Specificity Positive predictive Value Negative predictive Value	Neuroimaging 1. Ultrasound ultrasound screening for small for gestational age has 80-90% sensitivity, but low specificity – many causing conditions 1 study with small number assessing 18 children 5-6weeks after birth: 50 freeze-frame midsaggital sections. Midline corpus callosum in PAE children with abnormal splenium. Results limited by number 2. EEG see Review D-Angiulli et al. 2006! 3. Magnetic Resonance Imaging a. MRI MRI studies: persons with FASD: . reduction in size of the cranial vault, - reduced brain size - alteration in size and shape of corpus callosum - displacement of corpus callosum - reduction of basal ganglia size - reduction of cerebellum size - reduction in white matter in cerebrum, - altered corpus callosum, frontal and parietal lobe anomalies, - reduced surface area and volume of cerebellum, - altered frontal-striatal response, - abnormal cortical thickness - reduced volume of basal ganglia.	1996 57 boys with ADHD and 55 healthy matched controls		MRI Mattson SN et al. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20(5):810-816. Mattson SN et al. Alcohol Clin Exp Res 1992; 16(5):1001-1003. Mattson SN , et al. Neurotoxicol Teratol 1994; 16(3):283-289. Archibald SL et al. , Dev Med Child Neurol 2001; 43(3):148-154. Riikonen RS et al. Biol Psychiatry 2005; 57(12):1565-1572. Sowell ER et al. Cereb Cortex 2002; 12(8):856- 865. Riley EP et al. Alcohol Clin Exp Res 1995; 19(5):1198-1202. Hynd GW et al. J Learn Disabil 1991; 24(3):141- 146. Bhatara VS , et al. S D J Med 2002; 55(2):59-62. Bookstein FL ,et al. Neuroimage 2002; 15(1):233-251. Bookstein FL et al. , Teratology 2001;

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
			<p>- Greater inferior-middle frontal lobe activity was observed in FASD in children and adults.</p> <p>b.Magnetic Resonance Spectroskopie</p> <p>- MRS studies demonstrated altered N-acetylaspartate/choline metabolite ratios in persons affected with FASD compared to controls.</p> <p>MRI has neither been validated as a screening tool nor has specificity and sensitivity been determined. Perhaps MRI may be more effective in the diagnostic process to confirm neurological irregularities.</p> <p>Diffusion tensor imaging (DTI)</p> <p>Microstructural abnormalities have been observed in patients with FAS.</p> <p>1. Study: DTI to examine corpus callosum in adults with FASD – lower fractional anisotrophy, higher MD in splenium and genu of corpus callosum vs. controls.</p> <p>No associations between DTI and dysmorphia score, IQ or processing speed.</p> <p>2. Study: 14 children (10-13) trend toward smaller total cerebral volume p=0,057 vs. controls. Greater mean diffusivity in the isthmus of corpus callosum (p=0,013).</p> <p>The disadvantages are the same as MRI</p>			<p>64(1):4-32.</p> <p>Riley EP et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2004; 127(1):35-41.</p> <p>Mattson SN, et al. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20(6):1088-1093.</p> <p>Jones KL, Smith DW.. Lancet 1973; 2(7836):999-1001.</p> <p>Clarren SK et al. J Pediatr 1978; 92(1):64-67.</p> <p>Swayze VW, et al. Pediatrics 1997; 99(2):232-240.</p> <p>Riikonen R, et al. Dev Med Child Neurol 1999; 41(10):652-659.</p> <p>Clark CM, et al. Pediatrics 2000; 105(5):1096-1099.</p> <p>Bookstein FL, et al. Anat Rec 2002; 269(3):162-174.</p> <p>Johnson VP et al. Am J Med Genet 1996; 61(4):329-339.</p> <p>Sowell ER, et al. Neuroreport 2001; 12(3):515-523.</p> <p>Fryer SL, et al. Alcohol Clin Exp Res 2007; 31(8):1415-1424.</p> <p>Sowell ER, et al. Cereb Cortex 2008; 18(1):136-</p>

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
						<p>144. Malisza KL, et al. Pediatr Res 2005; 58(6):1150-1157. MRS Fagerlund A et al. Alcohol Clin Exp Res 2006; 30(12):2097-2104. Cortese BM, et al. Neurotoxicol Teratol 2006; 28(5):597-606. DTI Wozniak JR, Lim KO. Neurosci Biobehav Rev 2006; 30(6):762-774. Ma X et al. Alcohol Clin Exp Res 2005; 29(7):1214-1222.</p>
Systematic review/ D'Angiulli et al. 2006 [12]	<p>Databases: Systematic search in Medline, reference check</p> <p>Period 1966 to June 2006</p> <p>Inclusion criterias: Publication in peer- refereed journal. at least summaries of EEG or evoked</p>	<p>Research questions: 1.) Is EEG a useful neuroimaging technique for investigating the brain correlates of PEA (prenatal alcohol exposure) in infants and children?</p> <p>2. Are there indeed consistent EEG correlates of PEA in literature?</p>	<p>17 publications (16 studies) were included. Information on study designs and methodological quality are not given by the authors. The studies were evaluated according to three types of processes that were measured (Sleep and wakefulness, sensory processes, attention).</p> <p>1. Sleep and wakefulness 7 Studies (n = 491), 6 analyzed infants, in 1 study participants were 4-19 years. All children were classified as PEA positive. No study used a FAS diagnosis as</p>	<p>Review searched only in Medline</p> <p>Methodological quality of studies was not systematically assessed and considered.</p> <p>Publication bias not considered.</p> <p>There is no specific</p>	4	<p>Literatur according to the types of processes</p> <p>Sleep and wakefulness Chernick, V., Childiaeva, R., & Ioffe, S. (1983). Am J Obstet Gynecol 146, 41–47. Havlicek et al. (1977). Neuropadiatrie 8, 360–373. Ioffe, S., & Chernick, V. (1988). Dev Med Child Neurol 30, 797–807.</p>

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
	<p>potential (EP) data, English publications</p> <p>Patient population infants and children with known prenatal exposure to alcohol (PEA), including Fetal Alcohol Syndrome (FAS) and more subtle but adverse neuroanatomical and neurobehavioral problems, described as fetal alcohol effects (FAE)</p>	<p>3.) On the basis of EEG correlates, are there emerging implications for the study of PEA and its effects in infants and children.</p>	<p>inclusion criteria.</p> <p><u>Summary of findings:</u> EEG studies on the effects of PEA in infants and children specifically focusing on sleep and wakefulness show that different patterns and timing of alcohol consumption by mothers have a differential impact on infants' brain. Patterns of neonatal EEG hypersynchrony and increased spectral power during REM and quiet sleep are consistent correlates of PEA, which are not confounded by the use of other substances. Some evidence also suggests that abnormal EEG activity during sleep in infants is associated with later developmental outcomes.</p> <p>2. Sensory processes 5 Studies (n = 127), in 3 studies infants were analyzed, 1 study analyzed participants from 0,2 to 17 years, in 1 study age was unknown. 3 studies focused on auditory evoked potential (EP) and 2 studies on visual and somatosensory EP. 2 studies used a FAS diagnosis as inclusion criteria.</p> <p>Summary of findings: all studies focusing on sensory processes in infants and children with</p>	<p>question which structured the review. This is more an overview of available studies.</p> <p>Most serious limitations of the evidence according to the authors:</p> <p>1.) Difficulty in comparing studies that used different measures (such as threshold for hearing loss), 2.) insufficient details of methodology (i.e., specific type of EEG anomaly, detailed description of subjects), 3.) highly questionable reliability of assessing alcohol consumption solely by self-reporting methods, often long after the actual</p>		<p>Ioffe, S., & Chernick, V. (1990). <i>Neuropediatrics</i> 21, 11–17.</p> <p>Ioffe et al. (1984). <i>Pediatrics</i> 74, 330–335.</p> <p>Scher et al. (1988). <i>Pediatr Res</i> 24, 101–105.</p> <p>O'Malley, K., & Barr, H. (1998). <i>Can J Psychol</i> 43, 1051.</p> <p>Sensory processes Church, M., & Gerkin, K. (1988). <i>Pediatrics</i> 82, 147– 154.</p> <p>Pettigrew, A., & Hutchinson, I. (1984). <i>Ciba Found Symp</i> 105, 26– 46.</p> <p>Rossig et al. (1994). <i>Neuropediatrics</i> 25, 245– 249.</p> <p>Scher et al. (1988). <i>Pediatr Res</i> 24, 101–105.</p> <p>Olegard et al. (1979). <i>Acta Paediatr Scand Suppl</i> 275, 112–121.</p>

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
			<p>PEA have found evidence of sensory impairment suggestive of atypical brain maturation.</p> <p>From these studies, it seems that the cluster of conditions associated with PEA may include impaired hearing, vision, and somatosensory functions that presumably persist through the entire development and life span.</p> <p>3. Attention and cognition</p> <p>4 Studies (n = 75), participants age ranged from 4 to 15 years, all studies used FAS diagnosis as inclusion criteria.</p> <p><u>Summary of findings:</u></p> <p>EEG and EP studies focusing on attention and cognitive functions have indicated that these techniques can be valuable in providing functional assessment of the brain of children with PEA. Although there is no clear marker of specific effects of PEA, the available data suggest that older children may suffer impairments in attention and/ or related cognitive functions that are associated.</p> <p>Concrete Findings: Kaneko (n = 18 FAS 4-15y)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Atypical EP (P300) – significant longer wave latencies in FAS vs. Down or Control Children 2. in 50% of FAS children borderline or 	<p>event,</p> <p>4.) lack of control for several factors that influence the exposure of the fetus to alcohol (e.g., critical developmental periods, patterns of exposure, and maternal metabolism).</p>		<p>Attention and cognition</p> <p>Buffington et al. (1981). Neurobehav Toxicol Teratol 3, 183–185.</p> <p>Kaneko et al. (1996a). Alcohol Clin Exp Res 20, 35–42.</p> <p>Kaneko et al. (1996b). Clin Neurophysiol 98, 20–28.</p> <p>Mattson et al. (1992). Alcohol Clin Exp Res 16, 1001–1003.</p>

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
			<p>abnormal EEG: immature, low amplitude, parietal lobe more affected Buffington (n= 10FAS 6-14y, controls) Reduced or absent contingent negative variation not statistically significant low sample size) Mattson (n=2 FAS 13+14y) Moderately abnormal EEGs; theta activity dominant</p> <p>Spohr and Steinhausen (n=45 FSA, 4-8J, Follow up 3-4)Fewer abnormal EEGs at follow up !</p> <p>First EEG 51% normal activity, Follow up after 3 years 71% normal Severe Sleep disturbances 22% follow up 15%.</p> <p>“Although these children also improved with regard to neurologic performance, psychiatric status, and cognitive function, they continued to show hyperactivity and distractibility at school, and a persisting handicap, particularly reflected in low levels of educational achievement, was evident.”</p>			
FAS – dysfunctional behaviour/mental health						
Goh I.Y. et al. 2008 Systematic Review	Search Methods: Search in Medline and Pubmed 1966 up to 12/2007 No language	Different Screening methods for FAS Evaluation of Test accuracy: Sensitivity	<u>Psychological/Neurobehavioural/Neurophysiological</u> There is limited literature regarding using psychological evaluations to screen for FASD. The majority of	Case-control studies,	LoE 3-4	1. Streissguth AP, Bookstein FL, Barr HM, Press S, Sampson PD. A fetal alcohol behavior scale. Alcohol Clin Exp

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
<p>Here extracted: underlying evidence report of the sited publication given in a link</p> <p>Neuropsych.</p>	<p>restriction Search terms: screening, fetal alcohol spectrum disorder, fetal alcohol syndrome</p> <p>Inclusion criteria: methodologies of screening for FASD in children up to 18 years, Studies of adults excluded</p>	<p>Specificity Positive predictive Value Negative predictive Value</p>	<p>literature reports on psychological testing as a process used in of FASD diagnoses.</p> <p>Testing methods include the use of Bayley Scales, Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III), Griffiths Mental Developmental Scales, Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI-R), Fagan Test of Infant Intelligence, Children's Memory Scale (CMS), Behavioral Rating Inventory of Executive Function (BRIEF), Parent and Teachers Conners' Ratings Scales-Revised (CRS-R), and Child Behavioral Checklist (CBCL).</p> <p>1_36-item scale : the Fetal Alcohol Behavior Scale (FABS), Streissguth et al.</p> <p>Development and Evaluation 5 minute questionnaire. 186 caregivers completed for their children. Cronbach's coefficient: 0.89, indicating high reliability. FABS scores appear to be correlated with maternal alcohol problems and reflect the behavioral phenotype of fetal alcohol fairly specifically rather than being raised in an alcoholic environment. Further studies are needed to clarify its utility in a diagnosis or screening context. Instruments like the FABS should not be used clinically for diagnosis without</p>			<p>Res 1998; 22(2):325-333.</p> <p>2. Nash K, et al. Arch Womens Ment Health 2006; 9(4):181-186.</p> <p>Greenbaum R, et al. Can J Clin Pharmacol 2002; 9(4): 215-225.</p> <p>3. Green CR, et al. Alcohol Clin Exp Res 2007; 31(3):500-511.</p> <p>4a. Green JH. J Sch Health 2007; 77(3):103-108.</p> <p>4b. Kodituwakku PW et al, Alcohol Clin Exp Res 1995; 19(6):1558-1564.</p> <p>Mattson SN, Riley EP. J Int Neuropsychol Soc 1999; 5(5):462-471.</p> <p>Schonfeld AM et al, J Stud Alcohol 2001; 62(2):239-246.</p> <p>4c. Olson HC, et al, Semin Clin Neuropsychiatry 1998; 3(4):262-284.</p> <p>Burd L, et al, Neurotoxicol Teratol 2003; 25(6):697-705.</p> <p>Steinhausen HC, Spohr HL. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22(2):334-338.82</p> <p>4d. Kodituwakku PW et al, Alcohol Clin Exp Res</p>

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
			<p>additional evidence of prenatal alcohol exposure.</p> <p>2. CBCL The CBCL has open-ended questions and a rating scale of 113 behavioural descriptors Greenbaum et al: CBCL in a sample of 35 children affected with ARND. Significant differences in 62 items when compared to a control group of 35 matched for age, gender, and socioeconomic status. Twelve items were significantly different p<0.00196. These were 'acts too young for age', 'argues', 'can't concentrate=poor attention', 'can't sit still=restless=hyperactive', 'cruelty, bullying or meanness to others', 'disobedient at home', 'no guilt after misbehaving', 'impulsive=acts without thinking', 'lying or cheating', 'showing off=clowning', 'steals from home', and 'steals outside'</p> <p>Nash et al. : Evaluation with a sample of children diagnosed with FASD and ADHD. Parents of 54 children (11 FAS, 43 ARND) completed the CBCL. In this study the 12 items were scored. Seven of the 12 items strongly differentiated FASD children from ADHD and normal controls (p<0.001). They were "no guilt", "lying or cheating", "can't concentrate", "restless", "impulsive", "disobedient", and "acts young".</p>			<p>1995; 19(6):1558-1564. Mattson SN, Riley EP. Alcohol Clin Exp Res 2000; 24(2):226-231. Coles CD, et al, Alcohol Clin Exp Res 1997; 21(1):150-161. 4e. Streissguth AP, et al, Psychol Sci 1999; 10(3):186-190. Mattson SN, Riley EP. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22(2):279-294. Olson HC, et al, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36(9):1187-1194.</p>

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
			<p>Six items differentiated the FAS/ ARND from ADHD group ($P < 0.001$). They were “no guilt”, “cruelty”, “acts young”, “steals from home”, “steals outside”, and “lying or cheating”.</p> <p>86% sensitivity and 82% specificity were observed with 6 of the 7 items when comparing FASD, ADHD, and controls.</p> <p>81% sensitivity and 72% specificity were observed with 3 of 6 items when comparing FASD vs. ADHD group (“no guilt”, “cruelty”, “acts young”).</p> <p>From these observations Nash et al. proposed that a FASD screening tool should be considered involving a 2-step approach: first identify behaviours suggesting FASD and then discriminate FASD from ADHD.</p> <p>The limitation is that these are primary results which have not been replicated in a large sample size. In addition it has not been validated in different ethnicities or languages.</p> <p>3. Ocular motor testing.</p> <p>Ocular motor tasks are sensitive tools for assessing executive function. Green et al. measured saccadic reaction times in FASD and control children 8–12 years 97.</p> <p>Children with FASD were observed to have elongated reaction times, excessive direction error, and no express saccades compared to controls.</p> <p>This tool is very early in its</p>			

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
			<p>development and further investigation is warranted to establish its validity and reproducibility.</p> <p>4. Range of Studies on neuropsychological issues:</p> <p>a. Persons affected with FASD have deficits in cognitive and academic functioning, psychological disorders behavioural problems, and difficulties with independent living.</p> <p>b. Neuropsychological sequelae including executive functioning difficulties have been observed.</p> <p>c. Social skills deficits including poor social judgment, failure to learn from experience, difficulty understanding consequences of actions, aggression, inappropriate sexual behaviour, delinquency, lack of understanding of social cues, and communicating in social contexts have also been observed. Individuals with FASD also often demonstrate impulsivity, poor judgment, and great difficulty learning from consequences.</p> <p>d. Hyperactivity and attention problems are some of the most frequently reported symptoms associated with prenatal alcohol exposure and reported in the research literature.</p> <p>e. Exposure to alcohol in the first and second trimesters has been associated with lower overall academic achievement. Lower reading scores,</p>			

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
Momino W. et al. 2008 Review with systematic search [13]	Literature search in Pubmed between 1968 and 2006 search terms ethanol, pregnancy, behaviour limits: human no information about number of hits or inclusion criteria	Focus on literature on FAS addressing maladaptive behaviour	<p>spatial and verbal memory and learning were associated with second trimester binge drinking as were problems in processing and arithmetic. Mattson et al. reviewed IQ in many studies with children diagnosed with FAS and found a mean of 65.73 (20–120). The mean IQ for FASD was 72.26 (47.4–98.2) They concluded that high levels of prenatal alcohol exposure are related to increased deficits in intellectual functioning.</p> <p>Contents of included studies with children/youth: 1. + 2. Streissguth et al. 1996 and 1997 415 patients with FAS or FASD a. experience of mental health problem >90% b. disrupted school 60% c. trouble with law 60%, 32% incarcerated for a crime criminal activity impulsive d. confinement 50%, e. inappropriate sexual behaviour 50% f. alcohol/drug problem 30% protective factors (only the first 4) a. longer period of living in a stable and nurturant home b. being diagnosed with FAS or FASD before the age of 6 years c. never experienced violence against oneself d. longer duration of residence in each living 3. Boland et al. 1998</p>	<p>no information about number of hits or inclusion criteria</p> <p>No characteristic of included studies, only communication of content.</p>	4-5	<p>1. Streissguth AP et al, (CDC). Seattle: University of Washington, Fetal Alcohol & Drug Unit; 1996.</p> <p>2. Streissguth AP. Seattle: University of Washington Press; 1997. p. 25-39.</p> <p>3. Boland FJ. Correctional Service of Canada; 1998.</p> <p>4. Fast DK, Conry J, Looock CA. 1999;20:370-2.</p> <p>5. Conry J, Fast DK. British Columbia Fetal Alcohol Syndrome Resource Society; 2000.</p>

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
			<p>developmental pathway similar to similar to attention deficit disorder (ADD) with or without hyperactivity Predictors of conduct disorder similar: Impulsivity, low intelligence, poor school achievement, antisocial behaviour 4.+5. FAST et al. 1999, Conry et al. 2000 Prevalence of FASD in youth in the criminal systems 287 offenders 23,3% 67 with alcohol related diagnosis, 3 with FAS diagnosed before</p>			
Pei J. et al. 2011 Systematic review [61]	Search in Medline, PsycINFO, Google Scholar, Academic Search Complete and Education Resources Information Centre Search terms FASD, ARND, FAS PAE paired with mental health, depression, oppositional defiant disorder (ODD), conduct disorder (CD) and anxiety disorder	Prevalence and scope of mental health issues 1. Mental health in childhood and adolescents 2. FASD and mood and anxiety disorders 3. FASD and Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) 4. FASD and CD (other outcomes not reported in this table)	<p>1. Mental health in childhood and adolescence Cohort study: Steinhausen and Spohr 1998: 158 West German children followed from preschool til adolescence 1977-1991 – cognitive impairments and psychiatric symptoms are generally persistent. 63% of sample with diagnose of at least 1 psychiatric disorder. High rates of psychopathology (hyperkinetic, emotional. conduct, sleep disorders, stereotypes, abnormal habits) Case-control Fryer 2007: 39 American children (12,1J) matched to 30 nonalcohol-exposed children (11,2J) for age, gender, SES. Stand. Diagn. And Statistical Manual of Mental Disorders-IV with all caregivers 97,44% with at least one Axis I disorder vs. 40% of nonalcohol-exposed controls. Sign. Diff. ($p < 0,05$) in ADHD!</p>	No flow chart of search given (hits, numbers of excluded studies) No inclusion criteria given		<p>Steinhausen HC et al. (1998), Alcoholism: Clinical and experimental Research, 22,334-338 Fryer S. et al. (2007), Pediatrics, 119, e733-741 Walthall J. et al 2008. Mental health Aspects of Developmental Disabilities, 11, 69-78 Streissguth AP et al., 1996, Seattle: University of Washington, Fetal Alcohol and Drug unit. Disney E et al 2008, Pediatrics, 122, 1225-1230. Schonefeld AM et al. 2005, Journal of studies on alcohol, 66, 545-554 Barr HM et al., 2006, American Journal of Psychiatry, 163,1061-1065</p>

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
			<p>depressive disorder, oppositional defiant disorder, conduct disorder , anxiety disorder, . 71,5% vs 50% disruptive disorders Case series O'Connor et al. 2006 : 130 patients from an inpatient psychiatric setting in the US, 30% prenatal alcohol exposed (m. a. 8.64J, 7,7% met criteris for FAS</p> <p>2. FAS and mood and anxiety disorders Case-Control Fryer 2007: FAS-Children with more internalizing disorders than general population Case series O'Connor et al. 2002: 23 american in- and outpatient children (5-13J) 87% with psychiatric disorder, 61% of which were mood disorders Walthall et al. 2008 link between anxiety , mood disorders, and PAE</p> <p>3. FAS and ADHD Mattson et al , 2006: significant attention problems among children and adolescents with FAS. Cohortstudy Streissguth et al. 1996 n=415 6-51J, mean 14J 60% attention related problems reported by caretakers Case-Control Study Fryer 2007: FAS with 95% ADHD, controls with 30% p<0,05 Case-Control Study Coles et al. 1997 n=149 low-income 7-8.5J African American children (mean 7.63) 4 groups</p>			<p>Clark et al. 2004, Journal of Fetal Alcohol Syndrom International.2, 1-12 Yates et al., 1998, Alcoholism: Clinical and Experimental Research,22, 914-920 O'Connor MJ et al. 2006, Mental Health Aspects of Developmental Disabilities, 9, 105-109. O'Connor MJ et al. 2006, Journal of Pediatric Psychology, 31 (1), 50-64. Mattson SN et al., 2006. Neuropsychology, 20, 361-369. Coles CD et al., 1997. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 21, 150-161. Burden MJ et al., 2005 Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 29 (3), 443-452. O'Malley KD and Nanson J., 2002. Canadian Journal of Psychiatry, 47, 349-354. Disney et al. 2008</p>

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
			<p>Only ADHD = greatest difficulty with focused and sustained attention FAS = deficits in visual/spatial skills, encoding of the information they focused on, flexibility in problem solving.</p> <p>Case serie Burden et al. 2005: 337 African-American children 7,5J prospectively recruited to overrepresent PAE moderate to heavy level no evidence of sustained attention deficits Most affected: working memory ability to actively manipulate information in memory-related task execution Only ADHD specific problems in response inhibition.</p> <p>Review O'Malley and Nanson (2002): children with FAS and ADHD comorbidities unique in the ADHD presentation</p> <p>Bhatara et al. 2006: A review of 2231 charts of children with PAE (mean age 8,7) found ADHD as most prevalent disorder</p> <p>4. FAS and Conduct Disorder Two cohort studies (not matched for IQ) showed that PAE (FU at 17 years) was significantly associated with CD (Disney et al 2008, Schonefeld et al 2005). Only Schoenefeld et al included children with FAS. The children with FAS did'nt show conduct disorder.</p>			

Studien- typ/ Autoren, Jahr	Suchstrategie Ein- und Ausschlusskriterien,	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Diagnostik	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduie- rung nach CEBM 2009 (University of Oxford)	Literaturbelege
FAS - Birth defects Liver, Kidney, GI						
Hofer R, Burd L. Clin Mol Teratol 2009;85 (3):179-83. [11] Systematic Review	Search in Pubmed Terms: fetal alcohol syndrome and gastrointestinal tract, liver, kidney, congenital abnormalities "all years" no end of search stated, only English citations only studies with evidence of examination of subjects for FASD (FAS, fetalalcohol effect, alcohol embryopathy, partial FAS or FASD) and specifying an association between FASD and abnormalities only humans + hand searching of reference lists	Studies of 1. liver 2. kidney 3. gastrointestinal birth defects in fetal alcohol spectrum disorders	No distinctive abnormality associated with FASD for either of the three organ systems was found 1. n=12 publications of co-occurrence of birth defects of the liver and FASD 19 case reports 14 newborns up to 1 year, 5 1y up to 8 years n= 7 hyperbilirubinemia, raised liverenzymes n=3 hepatomegaly with fibrosis (Birth, 4 Month, 17 Month) single cases with vasuolar degenerative changes (4y) , fatty degeneration (5y), Hepatoblastoma (27 Months) etc. 2. n=12 publications of co-occurrence of birth defects of the kidney and FASD 27 case report, 1 case serie (n=76) n=4 Hydronephrosis, n= 9 renal hypoplasia n=14 single other causes Case serie: "minimal renal findings" 3. n= 2 publications of co-occurrence of gastrointestinal birth defects and FASD 7 case reports n=5 with chronic intestinal pseudoobstruction in children aged 20 months to 9 years n=2 (twins) with gastroschisis in both twins		case reports, 1 case serie	<u>1. Co-occurrence of liver birth defects</u> Dunigan and Werlin 1981 Habbick et al. 1979 Mooller et al. 1979 Newman et al. 1979 Peiffer et al. 1979 Christoffel and salafsky, 1975 Jones and Smith 1973 Khan et al. 1979 Mulvihil et al. 1976 Lefkowitch et al. 1983 Rosenlicht et al. 1979 Van Dyke et al. 1982 <u>2. Co-occurrence of kidney birth defects</u> Tenbrinck et Buchin, 1975 Hanson et al. 1978 Goetzman et al. 1975 DeBeukelar and Rndall 1977 Dunigan and Werlin 1981 Havers et al. 1980 Qazi et al. 1979 Sokol et al. 1980 Smith et al. 1981 Mulvihill et al. 1976 Assadi 1990 Goldstein and Arulanantham 1978 <u>3. Co-occurrence of gastrointestinal birth defects</u> Uc A. et al. 1997 Sarda P., Barth H, 1984

5.2 Evidenztabelle zu funktionellen ZNS-Auffälligkeiten

Tabelle 1: Evidenztabelle zu funktionellen ZNS-Auffälligkeiten

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
Neuropsychological Profile/ Diagnostic Tools in general						
Astley S.J. et al. 2006 [36] USA, Washington	n= 952 with Evaluation for FAS, 16 with confirmed absence of prenatal alcohol exposure	Comparison of the 4 diagnostic digit code and the Hoyme fetal alcohol spectrum disorders guidelines Hoyme: only 2 from 3 facial criteria in comparison to 4DDC, using 10 th percentile. 4DDC using 3 criteria, and <3th percentile as cut-off for philtrum microcephaly and growth retardation measures	Prevalence of diagnosis FAS with either test	1. 3,7% FAS with 4 Diagnostic Digit Code (n=35) 2. 4,1% FAS with Hoyme Guidelines (n=39) Only 17 Patients similar! 35% of patients with Hoyme facial criteria positive (n=330), low specificity! Only 39 met alle Hoyme FAS criteria 4/16 children without alcohol exposure were positive fo Hoyme Facial criteria <u>Hoyme exclude functional and neurologic measures of CNS, only include structural. morphologic measures</u> Conclusion of the author: Without a specific facial phenotype, a valid diagnosis of fetal alcohol syndrome cannot be rendered for patients with prenatal alcohol exposure, because a causal link between their outcomes and exposure cannot be established, and a valid diagnosis of fetal alcohol syndrome cannot be rendered	Hoyme does not seem to be adequate for diagnosing FAS 4DDC –good reference standard?	4

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
				for patients with unknown alcohol exposure, because the face cannot serve as a valid proxy measure for alcohol exposure. Diagnostic guidelines must confirm the specificity of their fetal alcohol syndrome facial criteria to validate their diagnostic criteria.		
Aragon AS et al. Alcohol Clin Exp Res 2008;32(11):1909-19 [38] Case- Control-Study Italy	n= 80 children 6-7 years n= 23 with FAS (19 partial FAS) according to revised IOM criteria (Hoyme 2005) n= 57 peer controls actively randomly assigned from the same 1st grade cohort same classes informed consent of the parents all children of 25 schools randomly selected out of 68 elementary schools close to Rome, Lazio Region (spanning 60 km) Mothers did not differ significantly in age, education, income FAS-children age + gender well matched to controls Significantly differences in:	Tests done by Italian licensed psychologists affiliated with the University of Rome blinded to the membership of children 3h test battery Mothers+ Teachers: Parent/Teacher Disruptive Behaviour Disorder Rating Scale (Pelham 1992) Only items for assessing inattention and hyperactivity/impulsivity + Italian Questionnaire to identify difficulties in Learning) Test used: Wechsler Intelligence Scale for Children Revised (WISC-R;Rubini&Padovani 1986) valided Italian Version	Differences (SD) In 1. Disruptive behaviour focussing on inattention and hyperactivity/impulsivity 2. Verbal. performance and Fullscale IQ WISC-R profile analysis on 12 subtests information, similarities, arithmetic, vocabulary, comprehension, memory, picture completion, picture arrangement. Block design, object assembly, coding and mazes. (MANOVA) 3. Language comprehension	1. Teacher Disruptive Behaviour rating of attention sign. higher for FAS p=0,05. Hyperactivity/Impulsivity similar. Parent ratings not sign. 2. FAS with significant lower scores on Verbal IQ 0,015, Performance IQ p<0,01, Full Scale IQ p=0,01 WISCR-profile analysis sign. Deviated from parallelism for FAS. FAS scored sign. lower especially for Block design (p=0,02, object assembly p<0,01 and Mazes p=0,03. Similarity and Vocabulary similar. IQ Scores FAS fell within the average range 3.+4. Almost all Raven CPM (incl. percentile	Main limitations: IQ was not a covariate, - possible impact on findings. Limited generalzability due to small sample size.	4

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
	Height, centile, weight, head circumference, total dysmorphology score	<p>Rustioni-Test (1994, Italian specific normed linguistic understanding, modelled after Test for Reception of Grammar Bishop 1989</p> <p>IPDA questionnaire (Terrini 2002) to measure academic achievement in language and math Italian normed</p> <p>Raven Colored Progressive Matrices (CPM) to assess nonverbal reasoning ability Alderton&Larson 1990.</p> <p>Mothers: collection of epidemiological data Demographic variables, drinking patterns. Nutrition, fertility, childbearing, behavioural health issues</p> <p>Interview by employees of the University of Rome</p>	<p>4. Nonverbal Intelligence</p> <p>5. Discriminative function of differences</p> <p>6. Correlation with FAS features</p>	<p>score) $p= 0,007$ and $0,015$ lower for FAS = nonverbal abstract reasoning, Rustioni (qualitative language understanding) $p= 0,028$ lower for FAS only similar for errors made IPDA $p=0,05$ lower for FAS = academic achievement</p> <p>5. Teacher rating of attention and hyperactivity = $X^2 12,16$ $p=0,002$, accounted for 15% of the between group variability and maximally separated FASD-Diagnosed children from controls 75% correct classified. Attentional problems 73,9% of children correct classified - Best discriminator according to loading matrix</p> <p>FAS more inattentive symptoms 26% vs 5% controls $P=0,08$ similar rate of hyperactivity</p> <p>6. Pearson product correlation coefficients between height, weight and head circumference centiles, Total Dysmorphology Raw Score , FullScale, Verbal and performance IQ Scores and Raven CPM percentile scores:</p>		

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
				Head circumference high correlated with WISC-R summary score as was dysmorphology raw score. Raven PM and Performance IQ also high correlated.		
Astley SJ et al. The Can J Clin Pharmacol 2009 ;16:e178-e201. [39] Case-Control-Study	N=81 children, Age 8-15,9y 4 groups (16-24 per group) 1. FAS, pFAS 2. Static encephalopathy, alcohol exposed but no facial phenotype of FAS (SA/AE) 1+2 with severe cognitive dysfunction 3. Neuurobehavioural disorder, alcohol exposed - mild to moderate, no facial phenotype (ND/AE) 4. healthy controls, no alcohol exposure Identified according to the 4 diagnositic digit code	4 visits during 4-6 weeks Visit 1+2: neuropsychological and sociodemographic data collection a.Quick neurological screening test II b. Wechsler Intelligence test for children III c. Wechsler Individual achievement test reading subtest + Keymath revised d. Beery Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration (VMI) + Rey Complex Figure Test (RCFT) e. Delis-Kaplan-Kaplan-Executive Function System (Trail making test, tower test, color-word-interference-test, verbal fluency test) + Wisconsin Card Sorting test 3.ed. f. California Verbal Learning Test-Children's Version (CVLT-C) g. Integrated Visual and Auditory Continuous	a. Soft neurological signs b. General intellectual function c. achademic achievement (reading and math) d. Visuospatial skills, visual memory and organization e. executive function f. verbal memory g.attention h.receptive and expressive language i. adaptive behaviour j. Behavior Problems and Social Competence k. Caregiver Report of Behaviors Related to Executive Function	4DDC produced 3 clinically and statistically groups Alcohol anamnese (amount)was not different! The three subgroups (ND/AE, SE/AE and FAS/PFAS) reflected a linear continuum of increasing neuropsychological impairment and physical abnormality, representing the full continuum of FASD. Behavioral and psychiatric disorders were comparably prevalent across the three FASD groups, and significantly more prevalent than among the controls. All three FASD subgroups had comparably high levels of prenatal alcohol exposure. Differences between FAS/PAS and Controls (% Scores < 2 SD below population mean) a. FAS/PFAS: 20% Controls:0%	Controls had higher IQ than population mean	4

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
		Performance Test (IVA CPT) h. Test of Language Development-Intermediate: Third Edition (TOLD-I:3) Sentence Combining subtest (subjects aged 8 to 10 years). Test of Language Competence- Expanded Edition Level 1 .Oral Expression: R- ecreating Speech Arts subtest (subjects aged 8 to 9 years). Test of Language Competence-Expanded Edition Level 2.Oral Expression: Recreating Sentences subtest (subjects aged 10 to 15.9 years). Test of Word Knowledge (TOWK) Conjunctions and Tran- sition Words subtest (subjects aged 11 to 15.9 years i. Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS) j. Child Behavior Checklist for Ages 6-18 (k. Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF), 3 criteria l. Computerized Diagnostic Interview Schedule for Children: Parent Form (C-		b. FAS/PFAS:15%-40% Controls:0% c. FAS/PFAS: 5% , 20% Controls:0% d. FAS/PFAS:VMI 33%, RCFT 50- 85% Controls:VMI 0%, RCFT 12,5% e: FAS/PFAS: D-KFS: 0-50%, WCST: 20% Controls: 0% f: FAS/PFAS: 25%-50% Controls:0% g. FAS/PFAS:75% Controls:12,5% h. FAS/PFAS: TOWK 43%, TLC-2 28% Controls:0% i. FAS/PFAS: 75%, 65% Controls:6,3% , 6,3% j. FAS/PFAS:20%-65% Controls:0%, 6,3% k. . FAS/PFAS:80%, 85%, 90% Controls:0%, 6,3%, 0% MRT results not reported in that publication		

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford																												
		DISC Visit 3+4: imaging MR-imaging Visit 5: results communication with caregiver																																
Burd L. et al. 2010 Cohortstudy [37] Dakota, USA Retrospective chart review	n= 385 patients seen in a North Dakota Medical Genetics Clinic no sociodemographic data given standardized Evaluation with Fetal Alcohol Syndrome Diagnostic Checklist (FASDC) Diagnosed as FAS or pFAS/FAE	Assigning an IOM Category out of chart information 1. FAS growth impairment brain dysfunction craniofacial features characteristic of FAS 2. Partial FAS IOM ARND or pFAS when patients did not meet IOM FAS criteria 3. NO FAS Reference Standard: IOM?!	Accuracy Groups according to IOM Sensitivity, Specificity, (False positives, False negatives, Likelihood-Ratios Kappa = Measures not stated in this table) Accuracy of diagnosis without exposure (Multivariate logistic regression to estimate best-fit cutoff points for FASDC scales, Correlation between Diagnostic Instrument FASDC and IOM)	1. FAS = 152 pFAS = 151 no FAS = 87 FASDC Total Score with best accuracy 71% FASDC total <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FAS</th> <th>pFAS</th> <th>no</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FAS</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sensitivity</td> <td>84,9</td> <td>54,3</td> <td>77,0</td> </tr> <tr> <td>Specificity</td> <td>82,4</td> <td>83,3</td> <td>90,8</td> </tr> </tbody> </table> 1a. FASDC no alcohol criteria <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FAS</th> <th>pFAS</th> <th>no FAS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensitivity</td> <td>89,3</td> <td>10,4</td> <td>88,5</td> </tr> <tr> <td>Specificity</td> <td>71,7</td> <td>95,9</td> <td>72,6</td> </tr> </tbody> </table> Classifying subjects into FAS or NO FAS rate of agreement 58-89% pFAS only 10-54% agreement lowest without exposure information – data available not sufficient to produce distinctive profile ambiguous classification		FAS	pFAS	no	FAS				Sensitivity	84,9	54,3	77,0	Specificity	82,4	83,3	90,8		FAS	pFAS	no FAS	Sensitivity	89,3	10,4	88,5	Specificity	71,7	95,9	72,6		3b, 4?
	FAS	pFAS	no																															
FAS																																		
Sensitivity	84,9	54,3	77,0																															
Specificity	82,4	83,3	90,8																															
	FAS	pFAS	no FAS																															
Sensitivity	89,3	10,4	88,5																															
Specificity	71,7	95,9	72,6																															

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
				FAs vs pFAS = 15,6% without alcohol 19,6% pFAs vs not FAS 9,7% without alcohol 45,9% FAS not FAS 1% Without alcohol 5,4%		
Chasnoff U. et al. 2010 [40] Case Control Study	78 foster or adopted children - 3 groups with the 4DDC Maternal alcohol use in gestation confirmed, but not amount/dosage a. n= 21 with FAS = 1. growth retardation <3th percentile not 10 th !), 2. facial dyspmorphology (abnormal measurements of upper lip and philtrum Rank 4-5, and shortened palpabral fissures >2SD below the mean 3. neurodevelopmental deficits (microcephaly <3th percentile and/or functional deficits <3th percentile of a test or >2SD below the mean for more than 3 components of cognitive, executive, memory, adaptive behaviour, attentional. social skills or sensory functions b. n= 10 with partial FAS = only 2.+3. c. n= 47 with ARND = only 3. FAS children with significant less height, pFAs and ARND not significantly different	General Intelligence 1. Wechsler Intelligence Test for Children III 12 substests that combine to form a Verbal IQ Score, Performance IQ score, Full Scale IQ Score, +4 other indices Verbal Comprehension, Perceptual Organization, Freedom fro Distractibility, Processing Speed Executive Function 2. Behaviour Rating Inventory of Executive Function (86 behaviours of dailiy functioning that are accessible to parents) 3. Childrens Colour Trails Test 4. Wisconsin Card Sorting Test Achievement 5. Wide Range Achievement Test 3. edition (word reading, spelling, arithmetic)	Differences in neuropsychological profile -intellectual. -executive - academic -memory, adaptive, behavioural (with X"-Test, ANOVA and MANOVA)	1. General intelligence Multivariate analysis for 4 index socre for variance stat. sign. F= 3,63, p= 0,01 Observed power of analysis 0,981 FAS group significant lower than, pFAS (F=3,18 p=0,019 and ARND (F=6,6 p<0,01) pFAS and ARND not sign. Different (F=1.16, p=0,34) 2. Memory Overall MANOVA stat. sign. F=,38, p=0,019 Observed power 0,880 language based memory lo west in pFAS group statistically diferente only FAS vs ARND: p=0,042 3. executive functioning sequencing and shiftign significant longer in the FAS grup than in pFAs and ARND Behaviour Rating without sign, diff. Power ok, Wisconsin Card Sortine without difference, power low.	Gruppengöße sehr stark unterschiedlich .Auswirkungen auf Effekte?! Llmiation: small sample size, special group of children! Further studies with lager sample size needed	4

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
	Groups similar for age, gender, racial/ethnic distribution, country of birth, adoption status, age of caregiver, rates of polydrug misuse, children welfare history	Memory Wide Range assessment of memory and learning screening (verbal. story, picture and design memory) Adaptive Living Skills Vineland adaptive behaviour scales, Interview with parents on communication, daily living and socialization Behaviour Child Behaviour Checklist		4. academic function No statistic difference, power 0,69 5. adaptive functioning differences in MANOVA p=0,012, power of analysis 0,876 “functional communication” FAS group sign. lower than pFAS, F= 4,48p= 0,06 ARND in between, no stat. diff. 6. Behaviour No statistical sign. Diff., power 0,83. Authors conclude that FAS children are sign. Different, IQ has an impact on other tests, but can be misleading using as a covariate. High rate of attention deficit disorders in all groups In Discussion; Time of alcohol exposure and mean volume of the frontal lobes? (FAS throughout the pregnancy, pFAS only first trimester?)		
Mattson SN et al. 2010 [41] Case-Control-Study USA /Finland (2 centers of the “Collaborative Initiative	Patients from the Center for Behavioural Teratology (San Diego USA) and Patients from a Research Center in Helsinki, Finland age 7-21 years (Mean age 13.0-13.7 per group n.s.)	Standardized neuropsychological test battery, age appropriate tests in the childrens native language, limiting emphasis on verbal	1. Profile Group 1 vs Group2: Overall accuracy of correct classification, Exposed FAS and Controls 2. Profile Group 3 vs	1. Test accuracy Group 1 vs Group 2: Overall accuracy for Exposed/FAS and Controls/Not Fas: 92% Accuracy Exposed/FAS: 78,8%	No power calculation! Limitation Sample size, Measures chosen, no validation of	3b-4

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
on Fetal Alcohol Spectrum Disorders = CIFASD USA, San Diego and Helsinki, Finland)	<p>both with middle socioeconomic status levels and generally similar postnatal environments</p> <p>1. Group of exposed children (>4drinks at least once a week or >13 drinks/week) Exposure history was confirmed via review of records or maternal report.</p> <p>2. Group of nonexposed children recruited from same sites with no evidence of more than one drink per week and never more than 2 drinks on any occasion during pregnancy</p> <p>Diagnosis of FAS only by 2 of 3 dysmorphic criteria (short palpebral fissures, smooth philtrum, thin vermilion) and microcephaly (<10th percentile) or growth deficiency (weight and/or height <= 10th percentile)</p> <p>Categorization in 4 groups</p> <ol style="list-style-type: none"> Exposed/FAS (n=41) Exposed/Non-FAS or Deferred (n=38) Control/Non-FAS (n=46) Control/Deferred or Not FAS (n=60) <p>Characteristics similar despite: 1. IQ Group 1 statistically lower than group 2</p>	<p>instructions/responses due to internationality.</p> <p>547 variables from the following tests:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edinburgh Handedness - Leiter-R - Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) - Grooved Pegboard - Virtual Water Maze, - Neurobehavioural Evaluation System 3 NES3- Continous Performance Test (Animals) - Visual Discrimination - Reversal Learning, - Progressive Planning Test, - Finger Localization, - Delis Kaplan Executive Function System (D-KEFS) <p>Scored According to published test manuals, Data entered in cantralized database Converted to Standard Scores according to age norms</p>	<p>Group 4 Overall Accuracy and accuracy per group</p> <p>3. Comparison with IQ</p> <p>4. Misclassified Subjects</p> <p>0. First step: Identification of the most discriminating variables, Than person-centered statistical approach by Latent Profile Analysis (LPA) = Model Based Approach, 2 class solution for profiles group1 vs group 2 and 3 vs 4 using logistical regression to evaluate the association between the groups.</p>	<p>Accuracy controls: 95,7%</p> <p>2. Test accuracy Group 3 vs Group 4: Overall accuracy for Exposed Not-FAS and similar Controls: 84,7% Accuracy Exposed/Non-FAS: 68,4% Accuracy Controls: 95%</p> <p>3. Comparison with IQ FAS probands statistically sign. lower than controls (91,6 vs. 110,0 p<0,01)) IQ was not included in the initial analysis because of the goal to define a neurobehavioural profile more specific than decreased IQ.</p> <p>In both analyses profile significantly better than IQ alone for distinguishing Overall Accuracy IQ 75,9% 75,6% in the exposed group, 76,1% in the control group.</p> <p>4. Misclassified Subjects Group 1 vs 2 = 7 / 2 controls Group 3 vs 4 = 16 / 1 control In misclassified controls any alcohol consum was denied by the parents No statistical sign, diff. Between</p>	<p>findings in an other group, Controls recruited retrospectively! – recall about alcohol exposure impacted In some cases only report of the mother</p>	

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
				<p>misclassified Group members.</p> <p>0. LPA : 2 class-solution fitted best.</p> <p>22 most discriminating variables identified covering the following functions:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Executive Functions (14/22) 2. Cognitive Flexibility (4/22) 3. Fine Motor (2/22) 4. Fluency (3/22) 5. Planning (1/22) 6. Sequencing (1/22) 7. Set Maintenance (1/22) 8. Spatial Learning (1/22) 9. Spatial Reasoning (4/22) 10. Sustained Attention (3/22) 11. Visual Memory (3/22) 12. Visual Motor (1/22) <p>a. 4 x tests of CANTAB (recognition memory, spatial span length, spatial working memory strategy, spatial working memory total errors)</p> <p>b. 9 x tests of D-KEFS 4 Trail Making (Combined Number/Letter, Switch vs. Number, Switch vs. Visual. Switch Errors)</p>		

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
				<p>5 Verbal Fluency (Total Correct Letter, Total Correct Category, Total Correct Switch, 2nd Interval Correct, Set Loss Errors)</p> <p>c. 1 x Morris Virtual Water Maze Test Time in Target Qudrant on Probe Trial (raw score)</p> <p>d. 3x Neurobehavioural Evaluation System 3 Animals Following Subtest, Number Correct, Animals Repeating Subtest, Number Correct, Animals Single Subtest, Number Correct</p> <p>e. 2xGrooved Pegboard Test Dominant hand Completion Time, Non-Dominant Hand Completion time</p> <p>f. 1x progressive planning test maximally constrained total score</p> <p>g. Visual Discrimination Reversal Learning Test (VDRL) Number of Reversals (raw score)</p> <p>h. Visual Motor Integration Test (VMI) Visual Motor Integration Test Total (standard score)</p>		

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
Thorne J.C. et Coggins T, 2008 [55] Retrospective Case- Control-Study	n=32 school-aged children (8 years;5-11,5) 16 with FASD, 5 with FAS or partial FAS, 16 Controls, typically developed Age-matched, 13 also gender- matched, Not matched for IQ	Tallying Nominal Reference Errors in oral narratives (ca. 300 words) of the same wordless picture book used as a visual prompt (f.e. introducing “the “frog instead of “a “ frog)	Diagnostic accuracy for FASD/FAS	Intercoder Agreement (out of 25% of the material): (second coder: 10h face to face training and 40h coding practise): Kappa 0,90 [95%CI 0,87-0,93]. 1. FASD vs Controls : 88% overall accuracy’ 2. FAS vs all others: 97% overall accuracy cut-off 3,7% Sensitivity 100% Specificity 92,6%	Exploratory, needs prospective confirmation IQ could be a confounder Controls were not neropsychological ly tested Comparison with a former reference error test or other variables not stated	3b
Vaurio L. et al. 2011 [42] Case-control-study USA, San Diego	n= 110 children aged 6 to 16 IQ matched pairs within 5 points of the Wechlser Intelligence Scale for children III as well as matched for age and SES as measured by Hollingshead a. Group 1 (n=55) Alcohol Exposed (with FAS full or partial dysmorphological criteria) recruited by professional and self referral at least 4 drinks per occasion at least once a week or 14 drinks a week throughout pregnancy, seldom reports of the mother, records, adoption papers etc. b= Group 2 (n=55) controls via	Application of the following tests : 1.Receptive Language - Peabody Picture Vocabulary Test-(PPVT-III) 2.Expressive Language - Boston Naming Test 3. Verbal Fluency - Controlled oral word association test 4. Nonverbal Problem Solving - Wisonsin Card Sorting Test 5. Visual Motor Ability - Beery Visual Motor Integration 6. Fine Motor Ability - Grooved Pegboard 7. Academic	Differences in Neuropsychological profile 1. broad neuropsychological measures 2. (items see tests) adjusted for IQ using a doubly multivariate design (multivariate analog of a matched paired t-test – the matched pair as within subject variable to maximize power, the neuropsychological outcome as dependant variable). Holm- Bonferroni for multiple	1. Analysis of broad neuropsychological measures – a.all matched pairs 1.-7. : marginally significant effect of group $F(10,43)=2.02$, $p=0,05$. in univariate Follow-up Analysis sign. diff. in 4. Wisonsin Card Sorting $p=0,03$) 5. Visual Motor Ability, $p=0,02$ 7.VRAT arithmetic $p=0,009$ Alc. Exposed with poorer performance b. because of wide IQ range - repeated analysis with 38 matched pairs significant effect of group	Exminers blinded to group membership Limitations: Sample size Group selection Test selection No screening for psychopathology	3b-4?

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
	<p>advertising and child-related venues, mostly reports of mothers concerning alcohol, inclusion of y 2 drinks on any occasion and up to 1 oz AA/day cave 11% with smoking of cigarettes, 4% Marihuana 13(23,6%) with IQ below the average range <85 with no systematic reason</p>	<p>Achievement - Wide Range Achievement Test (VRAT) n=3 8.Verbal Lerning Memory - California Verbal Learning Test- Childrens Version 9.Sustained visual attention - Test of Variables of Attention, Visual Subtest, 10.Child Beaviour Checklist (parent guardian reported)</p> <p>All Tests applied within 2-3 days in same order</p>	<p>comparisons was used..</p>	<p>p=0,029</p> <p>2. Verbal Learning and Recall 8. CVLT overall effect of group, alcohol exposed with poorer performance, but retention of verbal material no significant difference</p> <p>3. Visual Sustained Attention (9.) no group differences</p> <p>4. Behaviour Problems (CBCL) (10.) Overall effect of group F(8,47) = 10,24 p<0,01 Alcohol exposed group had more behaviour problems than the controls on all CBCL scales Except for somatic complaint .</p>		

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
Epilepsy						
Bell SH et al., 2010, ecological study [43]	<p>N= 425 subjects at two FASD clinics with confirmed diagnosis of FASD following the Canadian Guidelines for diagnosis</p> <p>No control group. Ages of 2-49 (mean age 15.2). Age group 2-14: 51% Age group 15+: 48.5% 20% FAS or partial FAS (pFAS), 80% Alcohol related Neurodevelopmental disorder (ARND)</p>	Evaluation of prevalence of epilepsy or history of seizures in subjects with FASD and contribution of risk factors (as prenatal alcohol exposure)	<p>1) Prevalence of epilepsy or /and seizures among individuals with FASD</p> <p>2)a) Association of specific types of seizure disorders with FASD b) Association of epilepsy and /or seizures with specific subgroup of FASD (FAS , pFAS, ARND)</p> <p>3) Association of history of prenatal alcohol exposure with epilepsy as an independent risk factor</p>	<p>1) 25 (5.9%) with FASD had a diagnosis of epilepsy, 50 (11.8%) had one or more seizure episodes</p> <p>2) a)No difference between FASD diagnosis and risk of epilepsy or one or more seizures (p=0.73)</p> <p>b) FAS group: 3 (20%9) pFAS: 10 (14.1%) ARND: 62 (18.23%)</p> <p>The authors describe these results as “no difference of prevalence between the groups”, no p-values or CI are shown</p> <p>3) History of prenatal drug exposure showed no significant results (p=0.054) for epilepsy or seizures</p>	<p>Chi-square and multivariate multinomial logistic regression were used.</p> <p>No control group For the results of testing the association of epilepsy and/or seizures with specific subgroup of FASD (FAS , pFAS, ARND) no p-values or KI were shown.</p> <p>The authors describe these results as “no difference of prevalence”.</p> <p>No separated analysis for the different age groups.</p> <p>There is no description about getting information with concerning maternal drinking history (self-reporting?)</p>	2c -

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
Learning, Cognition different aspects						
Simmons et al. 2010 [44]	Children aged 7 -17 years Group1: n= 28 children with alcohol exposition (PAE) n=9 with FAS, n=19 without defined characteristics of FAS, Group 2: n= 23 non-alcohol exposed control children FSIQ and SES as variables	1. 24 trials Reaction Time: lifting forarm and Hand when stimulus light was activated 2, 48 Trials Reaction Time and Movement Task: Same as above +hitting the target keays in a designated sequence	-reaction time -reaction time and movement task (complex movement) ANCOVA FSIQ and SES as variables Bonferroni T-Test post hoc analyses Alpha 0,05	1. Reaction time No significant differences 2. Reaction time + movement = response programming and movement time FAS significantly longer times and with more variables PAE and Controls comparable		4
Executive function /social and adaptive skills/behaviour						
Carr J et al., 2010 [45] Cohort study and ecological study,	Data were extracted from participants` clinics file of Ontario Fetal Alcohol Disorder clinic. FASD assessment was done according to Canadian guidelines, including an assessment for ADHD. Sample size n=46, age between 3-14 (mean age 8): PEA group n= 15 ARND n=16 pFAS n=15 (no significant differences in age and guardianship)	Short sensory Profile (SSP) measured sensory processing ability: 38-items standardized and norm- referenced questionnaire for children between 3-18 (lower scores show more impaired sensory processing). "Definite difference" indicates performance -2.0 standard deviations below the mean. In addition to the total score, there are 7 subsections: tactile sensitivity, taste/smell sensitivity, movement	Differences between the groups of pFAS, ARND, PEA in 1)sensory processing ability (measured by SSP) 2) adaptive behaviour capability (measured by ABAS II) 3)neurocognitive functioning (WPPSI-III and WISC-IV) 4)Korrelation between IQ scores and adaptive behaviour 5) Korrelation between	1) Children with ARND scored significantly lower than children with PEA on the total score (p= 0.010, taste/smell sensitivity (p=0.031) and low energy/weak (p=0.014) 2) Children with ARND scored significantly lower than children with PEA on GAC score (p=0.002). Children with pFAS did not score significantly different from the ARND or PEA group on the ABAS-II composites. 3) Children with pFAS scored significantly lower than the ARND or PEA group on	The 3 groups were compared using a multivariate analysis of variance (MANOVA). Power values of 0.628, 0.584 and 0.912 were found for SSP, ABAS-II and IQ MANOVA`s, respectively. Thus, implications of the the results of SSP and	3b (very limited populatio n)

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
		<p>sensitivity, underresponsive/ seeks sensation, auditory filtering, low energy/weak, visual/auditory sensitivity.</p> <p>Adaptive Behaviour System Second edition (ABAS II) measured adaptive behaviour capability: 10 skill areas grouped into 3 broad domains: conceptual. social. practical. Additional there is General Adaptive Composite (GAC) that reflects overall adaptive behaviour.</p> <p>As a measure of neurocognitive functioning Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – 3rd ed. (WPPSI-III) with 3 subsections (Perceptual/Performance IQ, Full Scale and Verbal IQ) and Wechsler Intelligence Scale for Children – 4rd ed. (WISC-IV) was used.</p>	sensory processing deficits and adaptive behaviour difficulties	<p>Perceptual/Performance IQ (p= 0.034). There was no significant main effect of group on Full Scale and Verbal IQ. 4) No significant correlations between any index or full scale score on IQ and any ABAS-II domains across all the diagnostic categories. 5) There was a significant positive relationship between SSP Low energy subscale with the ABAS-II GAC score (p=0.014).</p>	ABAS-II are very limited.	
Fagerlund A et al., 2011 [46] Case-control	All children born between 1984 and 1996 and diagnosed as	CBCL (Child Behavior Checklist) was used to	1)Comparison of scale scores on the CBCL	1) NC group differed significantly from FASD group	- NC was not matched on social	4

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
study and ecological study,	<p>FASD in Helsinki were screened.</p> <p>The final group consisted of 73 children, FAS n=41, PFAS=23, ARND n=9, 60% were girls, age range from 8-21, mean age 13 years. 44 (60.3%) was described with ADHD.</p> <p>Normal control group (NC) with N=40, recruited through random sampling from the Finnish national population registry and were matched on age, sex, and geographical region.</p> <p>Maternal alcohol consumption was confirmed by review of patient records.</p> <p>Diagnosis of FASD was according to the revised IOM diagnostic criteria.</p> <p>Children were assigned a dysmorphology score (not described in more detail)</p>	<p>provide a syndrome profile with three broad dimensions:</p> <p>1) internalizing problems such as anxiety, depressive symptoms, social withdrawl.</p> <p>2) externalizing problems with inappropriate behaviour such as rule breaking and aggressive behaviour.</p> <p>3) total behaviour problems, i.e. problems with thought and attention.</p>	<p>between FASD group and control group</p> <p>2) Association of diagnostic factors as dysmorphology score with behaviour (measured by CBCL) was explored by a regression analyses (no control group)</p>	<p>on all three dimensions of the CBCL.</p> <p>- total problems in clinical range: 22,5 % FASD, 0 % NC (p< 0.0001)</p> <p>- internalizing problems in clinical range: 18,3 % FASD, 2,5 % NC (p< 0.0001)</p> <p>- externalizing problems in clinical range: 14,1 % FASD, 0 % NC (p< 0.0001)</p> <p>2) dysmorphology score after controlling for IQ, sex and age was negatively associated with internalizing problems (r_p - 0.357, β -0.289, p<0.05) and total problems (r_p -0.229, β -0.267, p<0.05).</p>	<p>and environmental background</p> <p>- There was no control group assessing association of diagnostic factors as dysmorphology score with behaviour.</p> <p>Majority of FASD group was described with ADHD.</p> <p>Assessment of dysmorphology score is not described in more detail</p>	
Nash K et al., 2011, retrospective cohort study [47]	<p>Participants:</p> <p>The sample included 220 children aged 6 to 18 years, 56 with an FASD (Fetal Alcohol Spectrum Disorder, 4 with FAS), 50 with ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder), 60 with</p>	<p>10-item screening tool based on items from a standardized behavior problems questionnaire known as the Child Behavior Checklist (CBCL).</p>	<p>Difference of items between 3 groups using the chi-square test.</p> <p>1)FASD vs. NC, 2)FASD vs. ADHD,</p>	<p>1) Significant higher values in all items used</p> <p>Acts too young, argues a lot, can't concentrate/pay attention for long, can't sit still/restless hyperactive, cruelty/bullying/meanness to</p>	<p>Since data were collected retrospectively, certain background information was not available,</p>	3b

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
	<p>ODD/CD (Oppositionla Defiant/ Conduct Disorder) and 53 typically developing normal control (NC) children. The FASD group was recruited from the Motherisk Follow-up Clinic, in Toronto.</p> <p>Inclusion: To be included in the FASD group, children had to have a documented history of prenatal exposure to alcohol and a diagnosis of ARND.</p> <p>Exclusion: -Children were excluded if their exposure history was unconfirmed, their primary exposure was to a substance other than alcohol (e.g. marijuana). -Any child of the comparison groups with a history of prenatal drug or alcohol exposure, defined as more than 2 drinks during pregnancy, was excluded.</p> <p>The NC group consisted of 53 previous control participants in other studies in our laboratory.</p> <p>The 4 groups were significant different with regard to SES, age,</p>	<p>Comparison of children with FASD to children with 3 comparing groups: 1)FASD vs. NC, 2)FASD vs. ADHD, 3)FASD vs. ODD/CD</p> <p>FAS or ARND diagnosis is based on the Canadian diagnostic guidelines.</p> <p>ADHD and ODD/CD diagnosis was based on using DSM-IV-TR criteria.</p>	<p>3)FASD vs. ODD/CD 4)Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analyses were then performed for different group pairs using the sum of items most strongly differentiating each pair. Area-under-the-curve (AUC) values were used to classify cases as being FASD or NC, FASD or ADHD, and FASD or ODD/CD based on the number of endorsed items and critical cutoff values. ROC analyses provide 'sensitivity and 'specificity'</p>	<p>others disobedient at home Doesn't seem to feel guilty after misbehaviour Impulsive acts without thinking Lying/cheating Showing off clowning Steals at home Steals outside home</p> <p>2) FASD also had significantly higher endorsement rates than ADHD for the following five items: - "acts young" [$\chi^2 (1) = 5.0, p < .03$], - "cruelty bullying, meanness to others" [$\chi^2 (1) = 8.7, p < .00$], - "doesn't seem to feel guilty after misbehaving" [$\chi^2 (1) = 17.7, p < .00$], - "steals at home" [$\chi^2 (1) = 17.0, p < .00$], and - "steals outside the home" [$\chi^2 (1) = 9.7, p < .00$].</p> <p>3) Children in the FASD group received a higher score than ODD/CD on only one item, namely "acts young" [$\chi^2 (1) = 7.2, p < .01$]. However, children in the ODD/CD group had higher rates for being "disobedient at</p>	<p>particularly for the ADHD group. Finally, because the proposed screening tool is intended to be used as a screening instrument, variables important at the stage of diagnosis, such as age, family histories, and SES were not controlled for in the analyses (see demographic differences between groups).</p> <p>Quality of CBCL tool is not described or discussed.</p> <p>IQ was not assessed. Control groups were not matched for IQ</p> <p>For all groups, information was obtained via</p>	

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
	medication			<p>home" [$\chi^2 (1) = 4.1, p < .05$].</p> <p>4)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparison of FASD and NC groups indicating the largest Area Under the Curve (AUC) was achieved with 0.970 ($p < .001$); using a cutoff of 3 of 10 items, achieving sensitivity of 98% and specificity of 42%. - Compared with ADHD, the largest AUC was achieved with 0.78 ($p < .001$); using a cutoff of 2 out of 5 items, attaining sensitivity of 89% and specificity of 54%. - Comparable ROC analysis could not be conducted between FASD and ODD/CD groups because only one item differentiated them; <p><u>Demographic Information:</u> There was a significant effect of age, [$F (3, 210) = 27.0, p < .01$] with children in the ODD/CD being significantly older than children in the FASD, ADHD and NC groups. There was also a significant effect of SES, [$F (3, 199) = 23.8, p < .00$]</p>	retrospective chart review (socioeconomic status (SES)). From each child's chart, relevant CBCL data were extracted for each case using the items from previous screener.	

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
				reflected in children in the NC and ADHD having significantly higher SES than children in the FASD and ODD/CD groups.		
Case-control study, Pei J et al. 2011 [48]	N= 70 (35 FASD, 35 control), aged 6-12 years, mean age 8.29 years (no significant difference between groups). Living situations were significant different (foster care, adopted, without birth parents etc. in the FASD group) FASD diagnosis was made according to the Canadian guidelines for FASD using the 4- digit diagnostic code. Control participants were recruited form a local elementary school, matched concerning gender and age	Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF): a neuropsychological assessment tool that requires 1) to copy a complex geometric design with multiple details 2) then recreate the figure from memory after 3 and after 30 minutes. This test includes the Rey Complex Figure Test (RCFT) and the Developmental Scoring System for the ROCF (DSS-ROCF) as a scoring system to provide information about the degree and type of differences. RCFT involved reproducing the figure three times: Copy trial (at once), after a 3-minute Immediate Recall (IR) trial. after a 30-minute Delayed Recall (DR) trial. DSS-ROCF measures 4 parameters of performance: organization, style, accuracy, and error	Difference in: 1) "Organization" score quantifies the appreciation for the organizational goodness of complex, visually represented materials. 2) "Style" categorized the approach to information processing 3) "Accuracy" score quantifies the elements are accurately reproduced. 4) "Error" score quantifies the extent of which elements are distorted (i.e. misplaced, conflated etc.)	1) Chi-square analyses: significant differences for the Copy trial ($p < 0.001$), but not for IR or DR, with FASD group showing less favourable results. 2) Chi-square analyses: no significant differences for Copy ($p > 0.126$), IR ($p > 0.633$) nor DR ($p > 0.943$), with FASD group showing less favourable results. 3) Chi-square analyses: significant differences on structural an incidental accuracy ($p < 0.001$) for the Copy trial. but not for IR or DR, with FASD group showing less favourable results. 4) Chi-square analyses: significant differences for each of the trials. Copy trial ($p < 0.001$), IR ($p <$ 0.05) or DR ($p < 0.05$), with FASD group showing less favourable results.	Groups were only matched concerning gender and age, not in relation to IQ or family variables. Living situations were significant different (more children in the FASD group were in foster care, adopted, without birth parents)	4

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
		within a developmental context of age appropriateness. Evaluations of reliability and validity for the RCFT have proved excellent.				
Memory						
Rasmussen et al. 2011 [49]	<p>Group 1: 24 children with prenatal alcohol exposure (PAE, retrospective data), 12 with FASD (2pFAS, 7 static encephalopathy, 3 neurobehavioural disorder 12 without diagnosis (deferred) Diagnostic with 4DDC (Astley)</p> <p>Group 2: 26 controls from a local school</p> <p>Children 6-17 years, no sign. Difference between groups</p>	<p>8 Subtests from the CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery)</p> <p>1. Visual (Pattern Recognition) and Spatial Memory Tasks</p> <p>2. Executive Function and Working memory Spatial Span, Stockings of Cambridge (planning and motor skills), Intra-Extra-Dimensional Set Shift (IED), Spatial Working Memory</p> <p>3. Attention Reaction Time, Rapid Visual Information Processing</p>	Statistical differences in Subtests from the CANTAB, Alpha set 0,01 because of numerous testing, Ancova	<p>Children with PAE in comparison to controls stat. sign lower in RTI (reaction time) and Spatial working memory and Rapid Visual Information Processing</p> <p>Group differences approached significance in SPAN length (executive function/working memory). Only the SPAN length differentiated between FASD and PAE only.</p>		4
Attention						
Coles CD, 2001, prospective cohort	Study sample was recruited from a longitudinal cohort of	1)Focus : Selective attention to	Difference in 4 attention factors:	Children with ADHD performed	-There is no definition or	3b

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
study [28]	<p>149 children (with an average age of 7.63 years) - who were of low socioeconomic status (SES) and predominantly African-American – as their caregivers. Participants were from a hospital clinic for prenatal care.</p> <p>4 groups: 1) 25 alcohol-exposed children who were physically affected (i. e., had either FAS or fetal alcohol effects (FAE)) 2) 62 alcohol-exposed children who were not affected 3) control group, consisting of 35 children who had not been exposed to alcohol during pregnancy but who were selected from the same low-SES population. 4) 27 ADHD-diagnosed children from the child psychiatry clinic at the same hospital where the other children were born.</p> <p>ADHD children were matched to the children in the study according to age, SES, and ethnic identification.</p>	<p>appropriate stimuli. WISC-R Coding: The child must rapidly identify and write in symbols associated with numbers 2) Shift: Appropriate flexibility in response to new information; allocation of attentional resources. Wisconsin Card Sorting Test (WCST): The child must sort cards based on one of three underlying principles: color, shape, or number of items on card. When the sorting category is guessed, it is changed. Few ategories and perseverance on the wrong indicate lack of flexibility 3) Sustain: Ability to maintain alert state and attention to task. - Continuous Performance Test (CPT) (also called Vigilance [VIG] Test):</p>	<p>1) Focus 2) Shift 3) Sustain 4) Encode</p>	<p>less well on measures of focused and sustained attention. In contrast, children in the FAS-FAE group performed less well on measures of encoding and shifting attention.</p>	<p>description concerning alcohol history.</p> <p>- Assessment of dysmorphia is not described more detailed (a checklist is mentionend, but no details are given)</p> <p>-No test statistics are shown, only a figure with z-scores</p>	

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
		<p>From letters rapidly displayed on a computer screen, the child must identify a predesignated signal without missing letters or responding impulsively to wrong letters (i. e. , false alarms) . Reaction time is also measured.</p> <p>4) Encode: Ability to learn new material and manipulate material in working memory while processing into long-term memory.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paired Associate(PA) Task (also called Zoo Task): Cards with animals are repeatedly paired with zoo homes of different colors. The child must recall the correct zoo when presented with the animal card - Number Recall subtest from the Kaufman Assessment Battery for 				

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
		Children (K- ABC) The child read a series of numbers and must repeat them accurately. - Arithmetic subtest from the K-ABC: The child must display basic math skills				
Coles CD, 2002, prospective cohort study, single blinded [50]	N=265, range 13-17 years (mean age15,1). 181 were recruited between 1980- 85 from a preclinic serving a predominantly African-American, low socioeconomic population and were observed longitudinally, when their mother reported drinking during pregnancy (at least two drinks per week). Children of nondrinkers with the same SES were recruited as control group. 84 were additional recruited as control group with adolescents from special education programm. Diagnostic groups: 1)adolescents exposed/dysmorphic (DYSM)(n=46) 2)alcohol- exposed, but not dysmorphic (EtOH) (n=82)	Measures: Visual and auditory sustained attention measured with "AK" subtests from a commercially available Continous Performance Task program. This test requires to identify a target letter "K" (either seeing or hearing)	Difference in total responses (corrects and incorrect), total correct responses (hits) and total errors (omissions, commissions preseverations), false alarm rate, reaction time, and response sensitivity to signals 1)visual or 2) auditory presentation of stimuli between the 4 groups	Dysmorphic adolescents had significantly more responses compared with the means for the contrast and special education group (DYSM mean 37, SD 0.68; control mean 35.04, SD 0.64; EtOH mean 35.37, SD 0.51; special education mean 34.36, SD0.51 – no p-values reported, results not in tables). With the exception of total responses (Fig.1), performance of DYSM group on the visual task was significantly different ($p<0.05$) from that of other groups, whereas except of the total responses performance on the auditory task was not different (p value n.s.) Visual performance: Total correct responses:	Cognitive ability evaluated with the Wechsler Intelligence test for children differed between the dysmorphic group and the other groups. Therefore, full- scale IQ was used as a covariate in analysis of attention measures. No drop outs after 15 years? Validity of the test battery is not described Testers were	3b

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
	<p>3) Control group: non-exposed (n=53) 4) additional control group with adolescents from special education programm (n=84)</p> <p>Cognitive ability was evaluated with the Wechsler Intelligence test for children, 3rd edition. IQ scores did not differ across the groups, except those in the dysmorphic group had significant lower cognitive scores (no discrepancy in verbal and performance IQ scores).</p> <p>Dysmorphia was checked on the basis of a physical examination with a "dysmorphia checklist" (Coles et al., 1985)</p> <p>Inclusion: adolescents exposed to alcohol/dysmorphic or alcohol-exposed, but not dysmorphic or non-exposed or adolescents from special education program.</p> <p>Exclusion: individuals with impaired physical mobility, hearing or vision or IQ <50.</p>			<p>p<0.003, F (3,257)=4.67 DSYM group: mean 28.96, SD 5.78 Control: mean 30.9, SD 4.39 EtOH: mean 32.16, SD 4.11 Spec. education: mean 29.68, SD 6.54</p> <p>Total errors: p<0.007, F (3,257)=4.07 DSYM group: mean 15.21, SD 13.37 Control: mean 9.57, SD 8.98 EtOH: mean 8.51 SD 9.33 Spec. education: mean 12.25, SD 12.39</p>	<p>blinded to maternal drinking history</p> <p>Assessment of dysmorphia is not described more detailed (a checklist is mentionend, but no details are given)</p>	
Differential diagnosis						
Crocker et al. 2011[51]	n=66 children, 22 per group	California Verbal Learning	1. First: matching	1. Demographic Information		4

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
Case-Control-Study San Diego	7-14y 1. children with heavy prenatal alcohol exposure and ADHD = ALC (meeting DSMV-IV criteria), Mothers with at least 4 drinks per occasion/week, or 14 drinks per week during pregnancy 36,4% with stimulant medicaments 2. Children with ADHD but without alcohol exposure 31,8% with stimulant medicaments (ADHD) 3. control group without alcohol exposure and ADHD matched on age (within 6 months), sex and race/ethnicity All recruited as part of a longer study, via several mechanisms (CON)	Test Childrens Version (good content, criterion and construct-related evidence of validity Results Controls as Reference Standard, Multivariate analysis	demographic data analyzed by Chi-Square or Standard Analysis of Variance (ANOVA) age, FSIQ, Freedom from Distractibility index Scores measured by Wechsler III and SES 2. Statistical Differences in Test Criteria Alcohol exposed vs Controls in Verbal Learning and Memory Raw Scores, Age included as variable 5	matched pairs similar on sex, handedness, race, ethnicity No significant diff. n age $p=0,09$ and SES $p=0,08$ FSIQ was significantly higher in the CON and ADHD group than in the ALC group $p<0,001$. 2. Differences in test results stat. sign: Group interaction significant ($p=0,004$) and also main effect of group $p<0,001$. Overall differences were apparent on all trials , pairwise comparison indicated the following diff. $P<0,05$: CON in all trials despite 1 better as ALC ADHD sign. worse than CON on 2+3 and sign. better than ALC on 4+5 Free Recall after 20 min delay- CON sign better Retention group differences $p=0,065$ ADHD worse than CON $p=0,023$ ALC no sign diff to the other groups Recognition main effect of group significant $p=0,015$ ALC more poorly than ADHD and CON $p<0,05$		

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
Kooistra L, et al. 2011 [52]	Almost the same patients as in the following study 47 ADHD, 30 ADHD-C, 16 ADHD-PI, 30 FASD with 29 ADHD-C 39 Controls,	Continous performance tasks button press responses to target stimuli (249 trials) Go/No-Go-task button press responses to frequent stimuli and not to infrequent (210 trials)	Measures of attention Response latency errors Decline in performance over time	Response latency significant effect of group $F_{3,1}=5,97$ $p=0,001$ ADHD-C and FASD slower and with more variables than controls Errors significant effect of group $F_{3,105}=6,14$, $p=0,001$ ADHD-C and FAS sign. More errors, but only ADHD-C significant more errors of commission 3. Performance of ADHD-C, ADHD-PI and FAS declined sign. More than that of controls over time (Go/No results not stated)		4
Kooistra et al. 2011 [53]	113 children aged 7-10 years Group 1 47 ADHD (31 –C =combined, 16 -PI primarily inattentive) diagnosed between 5-7J 91% on stimulants 51% confirmed learning disability (LD) ADHD Confirmed with 3 Tests (all had to be positive): a. Summary ADHD Checklist Kaplan et al. 1997, Score 2+3 b. Conners Parents Rating Scale Revised (1997) cut-off Score >64	Wechsler Intelligence Scale III for IQ: (15min) than Attention Network Test: (25 minutes) 14 practice +144 experimental trials Computer based with children making left and right responses about target stimuli with 2 fingers , congruent and incongruent flankers	1. Demographical differences (ANCOVA) 2. Median reaction time (RT) 3. Response accuracy (MANCOVA) 4. alerting, orienting and conflict effects	Assessors blinded to groups 1. No difference for age and sex, statistically significant differences for FSIQ and SES FASD sign. lower 2. median RT ADHD-C and FAS most impaired by incongruent flankers compared to controls ($F(1,55)=7,39$, $p=0,02$ and $F(1,5)=14,55$ $p<0,01$) ADHD-C and FAS did not differ	ADH-PI with profile not distinguishable from controls – Number ? Discriminative power limited	4

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
	<p>on DSMV-IV Totale Scale c. Diagnostic interview for children and adolescents Reich 1997/2000 also subtype assignment IQ \geq 80</p> <p>Group 2 From a FASD clinic 28 FASD Diagnosed with Fetal Alcohol Syndrome Diagnostic And Prevention Network Diagnostic Guide(DPN) 4 digit code Astley+Clarren 1999 Category G+H (H= without facial signs) Alcohol exposure 3+4 27 met criteria for ADHD and had stimulants 13% confirmed LD IQ \geq 80</p> <p>Group 3 38 controls From 2 elementary school All tests negative No confirmed data for alcohol consum for group 2+3</p>	Tests after 24h washout period for ADHD stimulants		<p>3. Response accuracy Significant effect of group not dependant from flanker type (F3,7=5,16 p=0,02) ADHD-C had significantly lower accuracy compared to every of the other groups</p> <p>4. no significant correlation in alerting, orientino or conflict effects Post hoc contrasts showed ADHD-C and FASD with higher conflicting scorse than controls</p>		
Rasmussen et al. 2010 [54] Retrospective Case-Control Study	N= 52, 4-17 Y, with FASD (one child with FAS, 6 with partial FAS, 13 with Neurobehavioral Disorder, and 32 with Static Encephalopathy according to the 4-Digit Diagnostic Code) 39 with comorbidity of ADHD	The Sensory Profile Adolescent/Adult Sensory Profile Short Sensory Profile Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – 2nd edition Movement Assessment Battery for Children –	sensory/motor, cognition, communication, academic achievement, memory, executive functioning, attention, adaptive behavior	Children with FASD and ADHD performed significantly worse than those without ADHD on attention but better on academic achievement. No other group differences were significant.	Retrospective, Number of patients very limited	4

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
		Second Edition (Movement ABC-2) Clinical Evaluation of Language Fundamentals – Fourth Edition (CELF-4) Clinical Evaluation of Language Fundamentals – Preschool, Second Edition (CELF-P:2) Coggins Mental State Reasoning Tasks Comprehensive Assessment of Spoken Language (CASL) Expressive Language Test (ELT) Expressive Vocabulary Test – Second Edition (EVT-2) Mercer Mayer Wordless Story Books (Retell, Generate, Comprehension) Oral and Written Language Scales (OWLS) Peabody Picture Vocabulary Test – Fourth Edition (PPVT-4) Preschool Language Assessment Instrument – Second Edition (PLAI-2) Renfrew Bus Story – American Edition Test of Language Competence – Expanded Edition (TLC-E)				

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
		Test of Language Development – Primary, Third Edition (TOLD-P:3) Test of Narrative Language (TNL) Test of Problem Solving 2 – Adolescent (TOPS-2 A) Test of Problem Solving – Third Edition (TOPS-3) Test of Word Knowledge (TOWK) Behavior Assessment System for Children – Second Edition (BASC-2) Conners Rating Scales – Revised (CRS-R) Continuous Performance Test (CPT) Wechsler Intelligence Scale for Children – Fourth Edition (WISC-IV) Test of Nonverbal Intelligence – Third Edition (TONI-3) Wechsler Individual Achievement Test – Second Edition (WIAT-II) or Wide Range Achievement Test – Fourth Edition (WRAT-4) Children’s Auditory Verbal Learning Test (CAVLT) Rey Complex Figure Test (also in EF) Memory subtests from the				

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
		NEPSY-II NEPSY – Second Edition (NEPSY-II) Behavior Rating Inventory of Executive Function				

5.3 Evidenztabelle zu strukturellen ZNS-Auffälligkeiten

Tabelle 2: Evidenztabelle zu strukturellen ZNS-Auffälligkeiten

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
Archibald S.L. et al. 2001 [56] Case-control-study	n=14 patients with FAS (mean age 11,4y) n=12 p. with prenatal exposure of alcohol (mean 14,8y.): only few facial signs, no growth retardation FAs and PEA IQ similar n=41 age-matched controls	MRT whole brain image 3 series 1. gradient-echo weighted T1 with cont. 1,2mm section, 2. +3. fast spin-echos acquisitions 4mm (2 diff. image sets)	Neuroanatomical region of interest analysis brain volume white matter, gray matter and cerebrospinal fluid was measured for each cerebral lobe and the cerebellum as well as gray matter volume of subcortical stuctures	1. Analysis done by 2 anatomists for each MRT. Interoperator reliability of total tissue volumes for independent tissue classification by 2 anatomists (using 11 brain data sets) were 0,92 for white matter, 0,95 for gray matter, 0,99 for Cerebrospinal fluid 2. Significant group differences FAS versus Controls Cerebral and Cerebellar cranial vault, gray matter and white matter. (p<0,05 each) Mediated through significant hypoplasia in the FAS group. 3. Detailed analysis: Parietal lobe significant reduced in FAS (p<0,05) Proportional reduction of white matter in the cerebrum p<0,05 Parietal lobe gray and white matter reduced in FAS (p<0,05), more than Disproportionate reduction of cadatur nucleus volume in FAS,	Analysis done by trained anatomists, blinded to participants data Diff. between PEA and Controls almost all non significant	4

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
				disproportionale sparing of hippocampal volume (relatively preserved)		
Astley et al. 2009 [57]	Group 1: N=20 with FAS/partial FAS Group 2: N= 24 with static encephalopathy alcoholexposed Group3 : N= 21 with neurobehavioural disorders, alcohol exposed Group 4: N=16 controls with reported absence of prenatal alcohol exposure Diagnosed with 4-Digit Code Matched for age, gender, race	MRI imaging 1,5 Tesla (MR spectroscopy and functional MRI (fMRI)) and psychological and neuropsychological tests	1. size of brain/brain regions 2.correlation of FAS phenotype with brain size 3. correlation to CNS dysfunction 4. correlation with prenatal alcohol abuse	1. size of brain/brain regions (Only Results of FAS/partial FAS vs controls reported) Total brain volume and various regions significantly smaller in FAS/PFAS as in Controls Not significantly different in relative measures! Mean Total brain volume (cm ³ - all measures) FAS/PFAS: 1217,8 Controls: 1370,5 p=0,03 Frontal lobe volume FAS/PFAS: 346,1 Controls: 419,8 p=0,001 Total caudate volume FAS/PFAS: 7,4 Controls: 9,6 Total putamen volume FAS/PFAS: 6,6 Controls: 7,6 p=0,04 Total hippocampus volume FAS/PFAS: 5,7 Controls: 6,8 p=0,003 2. correlation with facial phenotype Difference between group 1 and 2 : sign smaller frontal lobe volume, mitsagittal area of	Controls with higher IQ than mean population	4

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
				<p>cerebellar vermis, caudate volume ($p < 0,05$ each)</p> <p>3. correlation to CNS dysfunction Significant increase of 1 or more SD below the Mean of the control group from Group 3 to Group 1</p> <p>4. correlation with prenatal alcohol abuse size of various brain regions decreased significantly and incrementally among FASD subjects with increasing frequency, quantity and/or duration of reported alcohol exposure</p>		
Bjorkqvist et al. 2010 [58]	Thirty-one youth (ages 8–16) with histories of heavy prenatal alcohol exposure ($n = 21$, 10 FAS), evaluated by 1 dysmorphologist (K.L.Jones, San Diego) and demographically-matched comparison subjects ($n = 10$)	MRT; structural magnetic resonance imaging, 1,5 T, T-1 weighted	Volume of gyrus cinguli, correlation to behaviour	<p>1. Alcohol-exposed individuals had significantly smaller raw cingulate grey matter, white matter and total tissue volumes (grey and white matter together), compared to controls.</p> <p>2. After adjusting for respective cranial tissue constituents, only white matter volumes remained significantly reduced, and this held regardless of whether or not the child qualified for a diagnosis of FAS.</p> <p>3. A correlation between posterior cingulate grey matter volume and the WISC-III</p>	Interrater correlation 0,90+0,92	4

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
				Freedom from Distractibility Index was also observed in alcohol-exposed children. These data suggest that cingulate white matter is compromised beyond global white matter hypoplasia in alcohol-exposed individuals, regardless of FAS diagnosis. The observed volumetric reductions in the cingulate gyrus may contribute to the disruptive and emotionally dysregulated behavioral profile commonly observed in this population.		
Sowell et al. 2001 + 2008 [59]	21 children, adolescents and young adults with prenatal alcohol exposure (8-22y, mean 13y). All history of heavy alcohol exposure 14/21 with FAS (mean 12,6y) 7 no facial criteria but prenatal alcohol exposure 21 controls (8-23, mean 13,3y)	MRI 1,5T, T1-weighted series	1. Difference in volumes (other results of statistical parametric maps not reported) 2. Difference in cortical thickness	1. Significant group differences were observed for: Total intracranial volume p<0,001 total gray matter volume p<0,01 Total white matter volume p<0,001 Total CSF volume p<0,01 Children with prenatal alcohol exposure had in all parameters lower volumes than the controls 2. Significant group by test score interactions were found in right dorsal frontal regions for the verbal recall measure and in left occipital regions for the	2001 and 2008 = same population	4

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
				<p>visuospatial measure.</p> <p>These results are consistent with earlier analyses from our own and other research groups, but for the first time, we show that cortical thickness is also increased in right lateral frontal regions in children with prenatal alcohol exposure. Further, the significant interactions show for the first time that brain-behavior relationships are altered as a function of heavy prenatal alcohol exposure.</p>		
Yang et al. 2011 [60]	<p>N= 69 with FASD (21 with FAS) N=58 nonexposed controls IQ in FAS sign lower Matched fo Age (mean 13,2y) Gender, ethnicity Subjects coming from 3 sites (Cape Town, Los Angeles, San Diego)</p>	MRI, 15,T T1-weighted series using „FreeSurfer“	<p>1. Brain volume 2. Cortical thickness in differend brain regions (controlled for brain size)</p>	<p>1. Significantly smaller brain volume in FASD $p < 0,05$ 2. Across and within sites FASD patients showed am overall pattern of increased cortical thickness compared with nonexposed controls (left hemisphere $p = 0,028$, right hemisphere $p = 0,019$) Cortical thickness increases were observed in the left and right inferior frontal. right middle temporal. right superior temporal in FASD (all $p < 0,005$).</p>	IQ as covariate did not alter results	4

5.4 Evidenztabelle zu fazialen Auffälligkeiten

Tabelle 3: Evidenztabelle zu fazialen Auffälligkeiten

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale (incl. Alter)	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
Faziale Auffälligkeiten						
Jones K.L , Smith D.W., Hanson J.W. 1976 [1]	N= 48 case reports of FAS up to the date of the publication whose mothers all satisfied the criteria for alcoholism as published 1972 by the Criteria Committee, National Council on Alcoholism	Description of principal features shared by the initial 11 children ascertained	Characteristic features of FAS	<p>1. prenatal and postnatal growth deficiency prenatal growth deficiency more severe for birth length than for birth weight Postnatal Follow up up to 1 year: Average linear growth rate 65% of normal, average rate of weight gain only 38% Microcephaly: head circumference below 3th percentile for gestational age at birth in 10 of 11 children and after 1 year.</p> <p>2. Craniofacial Signs 11/11 Short palpebral fissures initially thought to be secondary to decreased growth of the eyes Other features commonly seen: 4/11Epicanthal fold, 7/11 maxillary hypoplasia, 1/11cleft palate, 3/11 micrognathia.</p> <p>3. Neuropsychological Characteristics IQ from 50-83, average 63 Developmental Delay or mental deficiency 11/11</p>		4

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale (incl. Alter)	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
				Fine motor dysfunction 9/11 Other: a.o. Cardiac anomalies in 8/11 patients		
Clarren et al, 1987 Case-control-Study [32]	Group 1:N=21 7year old children with heavy prenatal alcohol exposure vs N= 21 7year old children with negligible gestational alcohol exposure (not more than 3 drinks per occasion) Groups matched for race and sex and maternal age and use of cigarettes, marijuana, valium and phenoparbital No mother used medical teratogens	Full Face and Lateral Face Photographs given to a panel of 7 expert clinicians to judge about FAS-related appearance. Morphometric analyses to identify facial differences between highly exposed and non exposed children	1.Percentage of correct Diagnosis by photos 2. Identified Differences between FAS and Non-FAS	1. 6 of 7 clinicians correctly identified the highly exposed children by photographs. 2. Morphometric analysis confirmed special facial changes: short palpebral fissures relatively long and flat midface, retrusive mandibule Method to delineate more accurately the facial phenotype		4
Astley et Clarren, 1995 [23]	N=194 children 2-10 years, all patients of a FAS Clinic Service in Washington, Prevalence of FAS 20%, all evaluated in the clinic between 1/93-1/95. Randomization in 2 groups matched for age at examination, gender, race, diagnosis and date of examination	Diagnosis and evaluation of facial dysmorphology by a single dysmorphologist Group 1 = identification of patterns that discriminate best FAS – non FAS Group 2 = validation Facial Measures collected: Eye and eyebrows Palpebral fissure length Inner canthal distance Clown eyebrows Ptosis	Patterns that diagnose best FAS	0. methods: Discriminant analysis with step-wise variable selection (Wilks Lambda F to enter = 3,84 m F to remove = 2,71). Unstandardized canonical discriminant function coefficients were computed to derive the formula of calculation of each patients discriminant score. D-Score was used to classify whether or not a patient was at risk for FAS. 1. Results a. step-wise discriminant analysis selected hypoplastic midface, smooth philtrum and thin upper lip	Reference standard cannot be independent from pattern examined, therefore not 1b.	1b-

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale (incl. Alter)	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
		<p>Epicanthal Folds Nose length Midface Nose Length Midface height Flat nasal bridge Hypoplastic Midface Mouth Smooth philtrum Thin upper lip Abnormal palate</p> <p>Diagnosis of FAS: comprehensive evaluation by a team including pediatrician/dysmorphol gist, developmental pediatrician, genetist, clinical psychologist, educational psychologist, educational liaison, communication specialist, occupational therapist, social worker, public health nurse.</p>		<p>as best differentiating characteristics Sens. 100% Spec. 89,4% Palpebral Fissure Length and hypoplastic midface = correlation (spearman rank corr. -0,37 p<0,000). Because accurately to measure and less influencable by race, palpebral fissure length (% predicted for age) was substituted without loss of power. D-Scores in Group 1 were plotted to identify cut-off for highest sensitivity and specificity. Cut-off was found \geq 1,5.= screen positive. Group1: Sensitivity: 100% (20/20 correct classified FAS) Specificity: 90,9% (70/77 correct non FAS)</p> <p>Group 2 (validation) Sensitivity 100% (19/19) [95%Ki97-100%] Specificity 87,2% (67/77) [95%KI Group1+2: 85-93%]</p> <p>Group1+2: False positive: 17/194 (12/17 with PFAE=in utero alcohol</p>		

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale (incl. Alter)	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
				exposure, CNS dysfunction, absence of FAS facial phenotype, with or without growth retardation, 3 had other syndroms)		
Astley SJ et Clarren S. 2001 [33]	N=952 (84% of all patients of the clinic in Washington) with prenatal alcohol consum, mea n age 6,7Y, 49% caucasian N= 462 with Gestalt method prior to 4DDC 9,8% FAS	Comparison of Gestalt diagnosis and 4 DDC diagnosis	% FAS diagnosed, Correlation with brain dysfunction	With 4 DDC Code 10 FAS, with Gestalt 34 ! Correlation to brain dysfunction and growth retardation only with 4 DDC		2b ?
Astley SJ et al., 2002, [25], validating cohort study	Inclusion criteria: - 0 to 12 years of age at the time of enrollment, - in out-of-home placement (foster care) or in the care of their relatives. - when a child screened positive for either FAS (with the features of the photograph) or structural/neurologic evidence of brain damage with confirmed prenatal alcohol exposure, the child was subsequently scheduled for a diagnostic evaluation at the FAS DPN clinic where he/she received a comprehensive diagnostic evaluation and treatment plan by the multidisciplinary team	Two University of Washington students were trained to take three standardized facial photographs (frontal. ¾ view and lateral) by using a handheld, 3-megapixel, digital camera. The photographers also measured the child's head circumference (occipital frontal circumference (OFC). All passports were reviewed by S. J. A. The passport was used to screen for structural or neurologic	1) A child was screened positive for FAS if all three of the following features were present in their facial photograph: (1) palpebral fissure lengths were >2 SD below the mean, (2) the philtrum was smooth (Likert rank 4 or 5 on the 5-point Lip- Philtrum	1) Of the first 600 children screened to date, 10 screened positive for FAS . They were 5.5 ± 3.1 years of age (range, 1.1-11.4 years), 30% female, 40% white, 20% black, and 10% native American. They all had confirmed prenatal alcohol exposure. Four of the 10 children who screened positive for FAS had microcephaly and only one was significantly growth deficient (height and weight <3rd percentile). Six had documented prenatal exposure to illicit drugs. Diagnostic evaluations have been conducted on 7 of the 10 children to date in this ongoing screening. Six of the seven received a diagnosis of FAS.	20% of the childrens´ families were sent a disposable camera with a one-page pictorial instruction sheet for how to take the three standardized photographs. to take the picture by themselves and return it by mail. For diagnostic evaluation the 4- Digit Diagnostic	1b – (minus because a “good” referenc e standar d accordin g to CEBM is not availabl e. Thus the authors used their own develop ed tool

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale (incl. Alter)	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
	<p>using the 4- Digit Diagnostic Code (Astley SJ, Clarren SK et al.)</p> <p>Between March of 1999 and September of 2001 screening was done.</p> <p>The study population comprised 600 children. They were on average 5.8 ± 4.1 SD years of age at the time they were screened, 48% were female, 48% were white, 32% were black, 12% were Native American, 15% had documented prenatal alcohol exposure, and 32% had documented prenatal drug exposure.</p> <p>The FAS screening was incorporated into an already established state program, in the Foster Care Passport Program (FCPP). Public health nurse (PHN) and a health program assistant work as a team to seek out and gather all available health history information (from birth to present) for each child</p>	<p>evidence of brain damage (seizures, microcephaly, abnormal brain magnetic resonance imaging/computed tomography/ positron emission tomography scans, neurologic disorders) and documentation of prenatal alcohol exposure, and to generate a clinical profile.</p> <p>Image analysis software (Astley SJ et al.) for facial photographic assessment was used to measure the magnitude of expression of the FAS facial phenotype (short palpebral fissure lengths, smooth philtrum, and thin upper lip) from the digital images.</p> <p>A diagnostic evaluation at the FAS DPN clinic was done using the 4-Digit Diagnostic Code</p>	<p>Guide), and (3) the vermilion border of the upper lip was thin (Likert rank 4 or 5 on the 5-point Lip-Philtrum Guide.</p> <p>2) If prenatal alcohol exposure and structural or neurologic evidence of brain damage (microcephaly, seizures of unknown origin, abnormal brain image) were present, the child was screened positive for structural or neurologic evidence of</p>	<p>2) Fifteen (2.5%) of the 600 children screened positive for structural or neurologic evidence of brain damage with prenatal alcohol exposure, but did not have the FAS facial phenotype.</p> <p>3) The prevalence of FAS in this foster care population will be 6 of 600 or 10 of 1000 (95% CI, 5-22 per 1000). This FAS prevalence estimates is statistically significantly greater (binomial test: P values < .001) than the FAS prevalence estimate of 1 to 3 per 1000 live births in the general population reported by the National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism.</p> <p>4) Based on the seven screen-positive children with completed diagnostic evaluations and the 590 screen-negative children, the positive predictive value for the FAS photographic screening tool is 6 of 7 or 85.7%. The sensitivity of the screening tool in this populationbased sample is 6 of 6 or 100%. The specificity of the screening tool in</p>	<p>Code was used, published by the same authors (Astley SJ, Clarren SK et al.); no test accuracy or other details of the 4-digit code are described.</p> <p>Image analysis software for facial photographic assessment of the FAS facial phenotype was also released by Astley SJ et al., no test accuracy or further details provided.</p>	<p>as reference standard</p>

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale (incl. Alter)	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
	enrolled in the program. A shortened summary (a Health and Education "passport") is provided with health recommendations to the social worker and the foster parent to share with the child's health care provider(s). Each child's passport is updated every 6 months.	(Astley SJ, Clarren SK et al.)	brain damage with prenatal alcohol exposure. 3) Estimated prevalence of FAS in foster care population 4) Positive and negative predictive value, sensitivity, specificity, accuracy for the FAS photographic screening tool	this population-based sample is 590 of 591 or 99.8%. The accuracy of the tool is 596 of 597 or 99.8%.		
Clarren et al. 2010 [62]	Normative sample of school age children (n= 1064 of 17 schools in Vancouver, British Columbia and n= 1033 of 31 schools in Winnipeg, Manitoba) to reflect the diversity of racial and national groups in Canada. The sample included students in grades 2, 4, 6, 8, and 10. Schools were selected based	students were photographed in a standardized way. Photographs were analyzed using a computerized method. The palpebral fissure lengths were measured from the digital facial photographs using the FAS Facial	To analyze palpebral fissure (PF) length values and to define Canadian standard measures according to age	Analysis demonstrated that PFs do grow with age and there is a slight but meaningful difference between boys and girls in each age group. It was possible to define Canadian standards without reference to racial or ethnic origin from age 6 to age 18 with 1 and 2 standard deviations separately for boys and girls		2b

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale (incl. Alter)	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
	on racial diversity obtained from data from the 2001 Statistics Canada census. 43,1% Male 51% caucasian 30,3% Asian 18,7% other (racial/ethnic status only measured by appearance)	Photographic Analysis Software.17		1. Interrater correlation reliability according to quality of photos Group A : 0,73 Group B : 0,68 Differencens in PF acording to race/ethnie not significantly different (asian shorter <1mm)		
Astley SJ et al., 2011, [27], case-control study	Study Populations Short palpebral fissure lengths (PFL) from four existing U.S. (Washington State) study populations were used in this study. The populations were restricted to those individuals from 6.0 to 16.9 years of age to match the age range portrayed in the Canadian PFL charts. 1. Healthy School Population (1999): 90 healthy children (6.0-16.0 years of age) from a Washington State elementary school for gifted children. (47% female, 89% Caucasian, 1% African American). 2. Healthy MRI Control Study Population (2003): 16 healthy children (8.3-15.8 years of age) enrolled as controls in a University of Washington	All PFLs were measured by one individual (Astley SJ) from digital facial photographs taken by one photographer (SJA) using the FAS Facial Photographic Analysis Software. The software computes the subject's age in years, computes the right and left PFLs in mm, and computes the PFL z-score based on which normal PFL growth charts the User selected (Caucasian5, or African American). Objectives: To assess the goodness of fit of four populations (2 groups of healthy children, children with prenatal alcohol	1) Graphic comparison of Canadian and Hall PFL normal growth charts 2) Goodness of fit of the healthy U.S. groups on the Canadian and Hall PFL normal growth charts. 3) Goodness of fit of the U.S. group with FASD on the Canadian and Hall PFL normal	1) When the Canadian PFL charts are overlaid on the Hall PFL chart, the mean PFL growth curves for Canadian males and females fall 1.5 and 2.0 SDs below the mean, respectively on the Hall PFL growth chart. 2) The mean PFL z-scores for the school and MRI study groups were +0.17 and +0.19 respectively. Both the scatter plots and mean z-scores are reflective of a very good fit with the Canadian PFL charts. In contrast, these same children scatter, on average, 1.6 SDs below the mean PFL growth curve on the Hall PFL chart demonstrating a poor fit. (The Canadian PFL charts identify these children as having normal PFLs. The Hall PFL charts identify these children as having PFLs that	Measurement and data analysis were done by a single person (Astley SJ) using the FAS Facial Photographic Analysis Software released by Astley SJ. Only one reviewer.	2b (although the study is a case-control study we do not evaluate it as level 4 according to CEBM because it is a validating study

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale (incl. Alter)	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
	<p>FASD magnetic resonance study. (50% female, 81% Caucasian, 6% African American). Prenatal alcohol exposure was confirmed absent.</p> <p>3. FAS Clinical Population (1993-2005): 22 individuals (6.2-13.8 years of age) with a 4-Digit Diagnosis of FAS (Diagnostic categories A and B) from the WA State FAS DPN clinical database (50% female, 73% Caucasian, 5% African American).</p> <p>4. Alcohol-Exposed Clinical Population (1993-2005): All 822 individuals (6.0-16.9 yrs of age) receiving a FASD diagnostic evaluation at the WA State FAS DPN (39% female, 49% Caucasian, 7% African American, 10% FAS/Partial FAS, 33% Static cephalopathy/Alcohol Exposed, 52% eurodevelopmental Disorder/Alcohol Exposed). All had confirmed prenatal alcohol exposures.</p>	<p>exposure and with FAS) when plotted on the Canadian, Hall and other published PFL normal growth charts. (The Hall chart (Hall et al) is a composite of four previously published charts to measure PFL. The Canadian chart was published by Clarren et al 2010. It is a PFL chart for a racial/ethnic cross section of Canadian girls (n=1,194) and boys (n=903), 6-16 years of age.))</p>	<p>growth charts.</p> <p>4) Graphic comparison of the mean PFL growth curves across published PFL normal growth charts.</p> <p>5) Assess the impact of race (specifically Caucasian versus African American) on PFL.</p>	<p>are, on average, 1.6 standard deviations below normal.)</p> <p>3) The mean PFL z-score for the 22 children diagnosed with full FAS from the WA FAS DPN clinics was 2.4 SDs below the mean on the Canadian PFL charts and 3.9 SDs below the mean on the Hall PFL charts. These outcomes document the PFL for a child with FAS continues to fall 2 or more SDs below the mean when the Canadian PFL charts are used. The mean PFL z-score for the larger population of children with prenatal alcohol exposure was 1.1 SDs below the mean on the Canadian PFL charts and 2.6 SDs below the mean on the Hall PFL charts. Twenty-five percent of the children with prenatal alcohol exposure had PFLs two or more SDs below the mean on the Canadian PFL charts. Sixty-eight percent of these children had PFLs two or more SDs below the mean on the Hall PFL chart.</p> <p>4) The mean PFL growth curves for the FAS Clinical Population (all FASD and the subset with FAS) was 1 and 2</p>		

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale (incl. Alter)	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
				SDs below the mean Canadian PFL growth curve. 5) Of the 822 patients with prenatal alcohol exposure from the FAS DPN clinic between 6.0-16.9 years of age, 400 were Caucasian and 54 were African American. These two groups did not differ significantly in mean age, gender, or FASD diagnostic classification. The mean PFL for the African Americans (26.5 mm, 2.0 SD) was 1.5 mm longer than the mean PFL of the Caucasians (25.0 mm, 2.1 SD) ($t = 5.0$, $p < 0.001$). A 1.5 mm difference is equivalent to 1 SD on the Canadian PFL chart. In other words, if these two racial groups were plotted on the Canadian male and female PFL charts, the mean PFL z-score for the African American group (-0.1, 1.3 SD) would be 1 SD larger than the mean PFL z-score for the Caucasian group (-1.2, 1.4 SD) ($t = 6.0$, $p < 0.001$).		
Fang et al., 2008, [35], exploratory cohort study	149 participants from two sites: Cape Town/ South Africa and Helsinki/Finland with 86 FAS and 63 controls. Data were collected as part of	Goal of study : To test a computational model that can automatically compute facial features from 3D	1) FC sample: Sensitivity, specifity, overall accuracy	1) FC - Sensitivity: 88.2% - Specificity: 100% - overall accuracy: 92.6 % Criteria: 15 features, 6 curvatures,	A classification system consistent with the revised Institute of	2b – (a “good” reference

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale (incl. Alter)	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
	<p>an ongoing collaborative Initiative on Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Subjects were examined independently by two dysmorphologists. Exclusion: patients with recognizable craniofacial syndrome other than FAS. Inclusion: Individuals with FAS and prenatal alcohol exposure.</p> <p>55% were Finnish Caucasian (FC) and 45% were Cape-coloured (CC), 54.4% was female; age ranged from 2.8 to 21 years, mean age (SD) was FC 13.12 (3.5) and CC 5.09 (1.9). FC n=82; CC n= 67</p>	<p>scans and use this data to identify children with FAS. Face regions were coded with 4 features: 1. curvatures 2. flatness 3. aspect ratio 4. areas</p> <p>A classification system consistent with the revised Institute of Medicine was used to determine FAS diagnosis in combination with alcohol exposure (data collected through a standard questionnaire).</p> <p>Minolta Vivid 910 lase scanner and a novel automated facial feature analysis technique were used that compared mathematically defined surface features within selected regions of FAS and control faces.</p> <p>To validate the diagnostic function</p>	<p>2) CC sample: Sensitivity, specificity, overall accuracy 3) Combined CC and FC</p>	<p>4 flatness, 3 aspect ratios, 2 areas 2) CC - Sensitivity: 91.7% - Specificity: 90% - overall accuracy: 90.9 % Criteria: 19 features, 7 curvatures, 6 flatness, 3 aspect ratios, 3 areas</p> <p>3) Combined: - Sensitivity: 82.75% - Specificity: 76.2% - overall accuracy: 80.0%</p> <p>The features for FC and CC are not specified</p>	<p>Medicine (Hoyme et al. 2005) was used. In this revision of IOM the CNS neurodevelopmental abnormalities were replaced by "evidence of deficient brain growth or abnormal morphogenesis, including one of following 1. Structural brain abnormalities 2. Head circumference <10th percentile". Only limited information about this point is given (what kind of measurement was taken etc.). Thus, no neuropsychological testing was</p>	<p>standard according to CEBM is not available.) The authors used the revised diagnostic criteria of the Institute of Medicine (one of the authors (Hoyme HE) of this study is also author of the IOM paper)</p>

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale (incl. Alter)	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
		generated from the analysis one third of the images were randomly selected and put aside.			done.	
Moore ES et al., 2007, [34], exploratory cohort study	<p>4 Populations + control groups based on their ancestry:</p> <p>1) Cape Coloured (CC), n=103 2) Finnish Caucasian (FC), n=99 3) African American (AA), n=24 4) North American Caucasian (NCA), n=50</p> <p>Data were collected as part of an ongoing collaborative Initiative on Fetal Alcohol Spectrum Disorders or were recruited previously in another study.</p> <p>Subjects were examined by one or two dysmorphologists.</p> <p>Exclusion: patients with recognizable craniofacial syndrome other than FAS. Inclusion: Individuals with FAS and prenatal alcohol exposure.</p> <p>A total of 276 participants: 54% was female; age ranged</p>	<p>Goal of the study: To test whether computerized anthropometry can distinguish patients with FAS from controls across a wide age range and ethnically disparate study populations.</p> <p>Minolta Vivid 910fw laser scanner with a software package was used for merging the scans into single 3 D model of the participant's face.</p> <p>Identification of 16 facial criteria: Width 7 (Minimal Frontal. bitygomatic, bitragal. bigonial. innercanthal. outercanthal. palpebral fissure) Depth 3 (upper, mid and lower facial)</p>	<p>1) FC sample: Sensitivity, specificity, overall accuracy 2) CC sample: Sensitivity, specificity, overall accuracy 3) AA sample 4) NAC sample</p>	<p>Sensitivity and Specificity as well as overall accuracy is given for the finnish caucasian population and the cape coloured population for using the 16 facial criteria (see "diagnostische Intervention") and defining maximal best distinguishing criteria for each group</p> <p>1) FC - Sensitivity:96% - Specificity: 91% - overall accuracy: 93% 8 definite criteria: (all shorter) Bitragal width Inner canthal width Outer canthal width Palpebral fissure length Midfacial depth Nasal Length Nasal Bridge Length Ear Length 2) CC - Sensitivity: 94% - Specificity: 91% - overall accuracy: 92 %</p>	<p>A classification system solely on the basis of structural features and growth deficiency consistent with the revised Institute of Medicine (Hoyme et al. 2005) was used. In this revision of IOM the CNS neurodevelopmental abnormalities were replaced by "evidence of deficient brain growth or abnormal morphogenesis, including one of following 1. Structural brain</p>	<p>2b – (minus because a "good" reference standard according to CEBM is not available. The authors used the revised diagnostic criteria of the Institute of Medicine (one of the authors</p>

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale (incl. Alter)	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
	<p>from 2.75 to 21.17 years.</p> <p>Only the age of the AA sample differed significantly between FAS and control group. Therefore age-adjusted regression residuals were computed.</p>	<p>Length 6 (Nasal. nasal bridge, philtrum, lower facial. total facial. ear)</p> <p>A classification system solely on the basis of structural features and growth deficiency consistent with the revised Institute of Medicine was used to determine FAS diagnosis in combination with alcohol exposure (data collected through a standard questionnaire).</p>		<p><u>5 definite criteria:</u> (all shorter) minimal frontal width Bizygomatic width Inner canthal width Philtrum length Ear Length</p> <p>3) AA: - Sensitivity: 73 % - Specificity: 85% - overall accuracy: 79%</p> <p><u>2 definite criteria:</u> Palpebral fissure length (shorter) Philtrum length (longer)</p> <p>4) NAC: - Sensitivity: 74 % - Specificity: 81% - overall accuracy: 77%</p> <p><u>2 definite criteria:</u> (both shorter) Inner Canthal Width Outer Canthal Width</p>	<p>abnormalities 2. Head circumference <10th percentile". Only limited information about this point is given (what kind of measurement was taken etc.). Thus, no neuropsychological testing was done</p>	<p>(Hoyme HE) of this study is also author of the IOM paper)</p>

5.5 Evidenztable zu Wachstumsauffälligkeiten

Tabelle 4: Evidenztable zu Wachstumsauffälligkeiten

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale (incl. Alter)	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
Wachstumsauffälligkeiten						
Day N.L. et al. 2011 Cohort Study ID [30]	N= 580 Mother/Child pairs Women from an outpatient clinic May 1983 – July 1985 First interview 4 th month of pregnancy >18y, healthy, lower socioeconomic status Everage 0,6drinks per day in 1. trimester (0-20) Assessment of 14 year old offsprings July 1998- June 2001	Interview of pregnant women a.o. use of alcohol at each trimester Assessment of children e.a. measurement of size, head circumference	Head circumference difference between children of drinking and non drinking mothers 2. Correlation between Alcohol exposure and head circumference (Controlling for Covariates: environmental variables, maternal variables, child variables, prenatal substance us other than alcohol 3. Significant predictors of head	1. Difference head circumference 6,6mm between children of abstinent mothers or drinking 1 or more drink 2. Alcohol exposure and head circumference after controlling for significant covariates in the first trimester non drinkers: 562,74 Light drinkers (0 up to 0,2 drinks per day) : 558,12 Moderate drinkers (>0,2 and <0,89 drinks/day): 556,95 heavy drinkers(>0,89 drinks per day): 556,12 Average head circumference: 559 mm (503-610) No dose-related correlation in 2. and 3. trimester 3. Significant predictors of head circumference (p<0,05) -number of siblings - height - Gender - Race - tobacco use in first trimester		2b

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale (incl. Alter)	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
			circumference (stepwise linear regression analysis)			
Handmaker N. et al. 2006 [31] Cohort study	N=209 pregnant women of n=4460 pregnant women screened with the TWEAK and AUDIT test for alcohol use. All with risk of steady drinking (>=1drink per day) or binge drinking (3 or more drinks per episode) at first interview (max 28 weeks of gestation) And Motivational intervention (randomly assigned to 3 different interventions) against drinking And Interview on daily drinking after pregnancy Divided in early abstainers and continuing drinkers, subgroup heavy drinkers N= 56 non-drinking pregnant women	Comparison of intrauterine fetal growth and head circumference measured per ultrasound at 18 weeks or more up to 41,7 weeks (mean 27,1 weeks) With a Philips-ATL 3,5 or 5 Mhz by certified sonographers In 3 groups of women 1. heavy drinkers not abstaining after intervention (5 or more drinks a day n=51) 2. early abstainers after intervention Group 1+2 were similar for other drug use (70% tobacco) 3. non drinkers	Difference in fetal growth and head circumference (Biparietal diameter, frontooccipital diameter, BPD/OPD, Head circumference (HC) calculation from BPD/OPD, femur length, abdominal circumference (AC), indices of brain structure: transcerebellar diameter, lateral ventricular atrial diameter, diameter of cisterna magnum) measured intrauterine per ultrasound Comparison with normative Data by Hadlock (1984)	1. Comparisons between Early Abstinence and Continued Alcohol exposure no significant differences in head circumference, abdominal circumference or femure length oder BPD. Larger HC/AC Ratio with amphetamine use p=0,009 2. Comparison between early abstinence and heavy drinkers: ANOVA: sign. lower HC/AC-Ratio p=0,02 No sign. diff. in BPD or HC alone. No alcohol effects for the measures of brain anatomy Lateral ventricle and cisterna magna. But significant effect for transcerebellar diameter (p= 0,008) – lower for heavy drinkers., significant decrease over time. 3. Comparison of heavy drinkers and non drinkers HC/AC ratio significant lower p=0,06 TDC also smaller for heavy drinkers p=0,02 for slope ? Women who abstained after the first trimester had measures not distinguishable from non drinkers Conclusion: singular measures do not discriminate,		2b

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale (incl. Alter)	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
			and By Hill (1990) ANCOVA Control of other substance use	but ratios.		
Klug et. al., 2003. [29], retrospective cohort study	The first group were subjects with a diagnosis of FAS, the second group was diagnosed with partial FAS/ARND and the third group was subjects with no FAS (who were referred for an FAS evaluation but did not receive a diagnosis of either FAS or partial FAS/ARND). They compared the growth of subjects by age, gender, and by diagnostic group. There were 1) 315 children in the sample that had weight measurements at birth and diagnosis and 2) 314 children with paired height measurements. 3) 322 children with calculated BMIs at diagnosis.	A chart review was done to assign a score or category for the criteria from the Institute of Medicine Report (IOM). During the chart review every 10th chart was independently reviewed. Where disagreement was present, the case was discussed and the categories were assigned by consensus. Each subject in the cohort was evaluated by a medical geneticist with extensive experience with FAS. A standardized examination using the Fetal Alcohol Syndrome Diagnostic Checklist (FASDC) was completed on each subject. Cases have	1) Weight measurements at birth and diagnosis 2) height measurements at birth and diagnosis. 3) calculated BMIs at diagnosis. 4) proportion of children who were below the 3rd, 5th, and 10th percentiles for growth measurements at birth and at diagnosis. Comparison between 3 groups - subjects with	Weight and height percentiles showed significant differences between IOM criteria ($P < 0.001$), but not gender and age. Children without FAS had higher height and weight percentiles on average, though children with partial FAS had higher BMIs on average (see below). 1) Weight percentiles showed significant differences between IOM criteria (mean birth weight percentile FAS: 18.212; Partial FAS: 28.268; no FAS: 39.666; mean weight percentile at diagnosis FAS: 31.547 ; Partial FAS: 45.348; no FAS: 56.547; $P < 0.001$), no difference in gender and age. 2) Height percentiles showed significant differences between IOM criteria (mean birth height percentile FAS: 33.505; Partial	In the section of discussion results for sensitivity and specificity, PPV, NPV and LR+/- are shown (see Anhang 7.3): Sensitivity using growth percentiles as a diagnosis of FAS. ranged from 4 to 46, specificities ranged from 71 to 100. The highest sensitivity is 46% for birth weight 10th percentile; the highest specificity is 100% for BMI 3rd percentile. The best PPV is 100% for 3rd	2b

Publikation (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale (incl. Alter)	Diagnostische Intervention/ Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz klassifi- kation nach Oxford
		<p>been added to the FAS Registry continuously since 1980 (North Dakota).</p> <p>Paired weight and height percentiles (3rd, 5th, and 10th) from birth and diagnosis as well as BMIs at diagnosis for subjects 2 years and older were calculated.</p>	<p>a diagnosis of 1) FAS, 2) partial FAS/ARND and 3) no FAS</p>	<p>FAS: 52.088; No FAS: 58.677; mean height percentile at diagnosis FAS: 30.451; Partial FAS: 36.291; No FAS: 51.196P < 0.001)</p> <p>3) Mean BMI differed between partial FAS (P= 0.014) with higher BMI (18.315 mean percentile rank at diagnosis) than group with no FAS or FAS (mean 17.072).</p> <p>4) There were significantly (p<0.05) more children with FAS below the 5th and 10th percentiles in birth and current weight and height. Males were also more likely to be in lower birth weight percentiles. Children with FAS consistently have greater proportions in the lower percentiles for BMI (<3rd %tile 22 % with FAS vs. 3 % without FAS – no level of significance shown).</p>	<p>and 5th percentile for BMI.</p> <p>Limitation of the study: All subjects were only diagnosed by a single clinician.</p> <p>No inclusion or exclusion criteria, are described. No potential confounders are discussed.</p> <p>Test accuracy (validity, reliability) for the used Fetal Alcohol Syndrome Diagnostic Checklist (FASDC) is not described. No details regarding content of this test.</p>	

6. Literatur

1. Jones KL, Smith DW, Hanson JW. The fetal alcohol syndrome: clinical delineation. *Ann N Y Acad Sci* 1976;273:130-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1072341>
2. Centre for Evidence Based Medicine (CEBM). Levels of Evidence. Oxford: CEBM; 2009. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
3. Elliott L, Coleman K, Suebwongpat A, Norris S. Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD): systematic reviews of prevention, diagnosis and management. *HSAC Report* 2008;1(9).
4. Astley SJ, FAS Diagnostic and Prevention Network, University of Washington. Diagnostic Guide for Fetal Alcohol Spectrum Disorder: The 4-Digit Diagnostic Code. 3rd ed. 2004 [cited: 2012 Mai 14]. Available from: <http://depts.washington.edu/fasdpn/pdfs/guide2004.pdf>
5. Hoyme HE, May PA, Kalberg WO, Kodituwakku P, Gossage JP, Trujillo PM, Buckley DG, Miller JH, Aragon AS, Khaole N, Viljoen DL, Jones KL, Robinson LK. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 institute of medicine criteria. *Pediatrics* 2005;115(1):39-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15629980>
6. Goh YI, Chudley AE, Clarren SK, Koren G, Orrbine E, Rosales T, Rosenbaum C. Development of Canadian screening tools for fetal alcohol spectrum disorder. *Can J Clin Pharmacol* 2008;15(2):e344-e366. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18840921>
7. Geuze E, Vermetten E, Bremner JD. MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2005;10(2):160-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15356639>
8. Burd L, Hofer R. Biomarkers for detection of prenatal alcohol exposure: a critical review of fatty acid ethyl esters in meconium. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82(7):487-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18435469>
9. Abdelrahman A, Conn R. Eye abnormalities in fetal alcohol syndrome. *Ulster Med J* 2009;78(3):164-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19907681>
10. Mukherjee RA, Hollins S, Turk J. Fetal alcohol spectrum disorder: an overview. *J R Soc Med* 2006;99(6):298-302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16738372>
11. Hofer R, Burd L. Review of published studies of kidney, liver, and gastrointestinal birth defects in fetal alcohol spectrum disorders. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85(3):179-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19180632>
12. D'Angiulli A, Grunau P, Maggi S, Herdman A. Electroencephalographic correlates of prenatal exposure to alcohol in infants and children: a review of findings and implications for neurocognitive development. *Alcohol* 2006;40(2):127-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17307649>

13. Momino W, Sanseverino MT, Schuler-Faccini L. Prenatal alcohol exposure as a risk factor for dysfunctional behaviors: the role of the pediatrician. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84(4 Suppl):S76-S79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758654>
14. Pei JR, Rinaldi CM, Rasmussen C, Massey V, Massey D. Memory patterns of acquisition and retention of verbal and nonverbal information in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Can J Clin Pharmacol* 2008;15(1):e44-e56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18192705>
15. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991;44(11):1271-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1834807>
16. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA, Streiner DL. Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991;44(1):91-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1824710>
17. National Health and Medical Research Council (NHMRC). NHMRC additional levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines. 2009 [cited: 2012 Mai 14]. Available from: http://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/file/guidelines/developers/nhmrc_levels_grades_evidence_120423.pdf
18. Bearer CF, Jacobson JL, Jacobson SW, Barr D, Croxford J, Molteno CD, Viljoen DL, Marais AS, Chiodo LM, Cwik AS. Validation of a new biomarker of fetal exposure to alcohol. *J Pediatr* 2003;143(4):463-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14571221>
19. Chudley AE, Conry J, Cook JL, Loock C, Rosales T, LeBlanc N. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. *CMAJ* 2005;172(5 Suppl):S1-S21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738468>
20. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health and Human Services, National Task Force on Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Effect. Fetal Alcohol Syndrome: Guidelines for Referral and Diagnosis. 2004 [cited: 2012 Mai 14]. Available from: http://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/documents/fas_guidelines_accessible.pdf
21. BMA Board of Science. Fetal alcohol spectrum disorders. A guide for healthcare professionals. 2007 [cited: 2012 Mai 15]. Available from: http://www.bma.org.uk/images/FetalAlcoholSpectrumDisorders_tcm41-158035.pdf
22. Peadon E, Fremantle E, Bower C, Elliott EJ. International survey of diagnostic services for children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *BMC Pediatr* 2008;8:12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18412975>
23. Astley SJ, Clarren SK. A fetal alcohol syndrome screening tool. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19(6):1565-71. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8749828
24. Astley SJ, Clarren SK. A case definition and photographic screening tool for the facial phenotype of fetal alcohol syndrome. *J Pediatr* 1996;129(1):33-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8757560>
25. Astley SJ, Stachowiak J, Clarren SK, Clausen C. Application of the fetal alcohol syndrome facial photographic screening tool in a foster care population. *J Pediatr* 2002;141(5):712-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12410204>

26. Burd L, Cox C, Poitra B, Wentz T, Ebertowski M, Martsolf JT, Kerbeshian J, Klug MG. The FAS Screen: a rapid screening tool for fetal alcohol syndrome. *Addict Biol* 1999;4(3):329-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20575800>
27. Astley SJ. Canadian palpebral fissure length growth charts reflect a good fit for two school and FASD clinic-based U.S. populations. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011;18(2):e231-e241. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576727>
28. Coles CD. Fetal alcohol exposure and attention: moving beyond ADHD. *Alcohol Res Health* 2001;25(3):199-203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11810958>
29. Klug MG, Burd L, Martsolf JT, Ebertowski M. Body mass index in fetal alcohol syndrome. *Neurotoxicol Teratol* 2003;25(6):689-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624968>
30. Day NL, Leech SL, Richardson GA, Cornelius MD, Robles N, Larkby C. Prenatal alcohol exposure predicts continued deficits in offspring size at 14 years of age. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26(10):1584-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394293>
31. Handmaker NS, Rayburn WF, Meng C, Bell JB, Rayburn BB, Rappaport VJ. Impact of alcohol exposure after pregnancy recognition on ultrasonographic fetal growth measures. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30(5):892-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16634859>
32. Clarren SK, Sampson PD, Larsen J, Donnell DJ, Barr HM, Bookstein FL, Martin DC, Streissguth AP. Facial effects of fetal alcohol exposure: assessment by photographs and morphometric analysis. *Am J Med Genet* 1987;26(3):651-66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3565480>
33. Astley SJ, Clarren SK. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. *Alcohol Alcohol* 2001;36(2):147-59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11259212>
34. Moore ES, Ward RE, Wetherill LF, Rogers JL, utti-Ramo I, Fagerlund A, Jacobson SW, Robinson LK, Hoyme HE, Mattson SN, Foroud T. Unique facial features distinguish fetal alcohol syndrome patients and controls in diverse ethnic populations. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31(10):1707-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850644>
35. Fang S, McLaughlin J, Fang J, Huang J, utti-Ramo I, Fagerlund A, Jacobson SW, Robinson LK, Hoyme HE, Mattson SN, Riley E, Zhou F, Ward R, Moore ES, Foroud T. Automated diagnosis of fetal alcohol syndrome using 3D facial image analysis. *Orthod Craniofac Res* 2008;11(3):162-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18713153>
36. Astley SJ. Comparison of the 4-digit diagnostic code and the Hoyme diagnostic guidelines for fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics* 2006;118(4):1532-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17015544>
37. Burd L, Klug MG, Li Q, Kerbeshian J, Martsolf JT. Diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: a validity study of the fetal alcohol syndrome checklist. *Alcohol* 2010;44(7-8):605-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20053521>

38. Aragon AS, Coriale G, Fiorentino D, Kalberg WO, Buckley D, Gossage JP, Ceccanti M, Mitchell ER, May PA. Neuropsychological characteristics of Italian children with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32(11):1909-19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715277>
39. Astley SJ, Olson HC, Kerns K, Brooks A, Aylward EH, Coggins TE, Davies J, Dorn S, Gendler B, Jirikowic T, Kraegel P, Maravilla K, Richards T. Neuropsychological and behavioral outcomes from a comprehensive magnetic resonance study of children with fetal alcohol spectrum disorders. *Can J Clin Pharmacol* 2009;16(1):e178-e201. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19329824>
40. Chasnoff IJ, Wells AM, Telford E, Schmidt C, Messer G. Neurodevelopmental functioning in children with FAS, pFAS, and ARND. *J Dev Behav Pediatr* 2010;31(3):192-201. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20375733>
41. Mattson SN, Roesch SC, Fagerlund A, utti-Ramo I, Jones KL, May PA, Adnams CM, Konovalova V, Riley EP. Toward a neurobehavioral profile of fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34(9):1640-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20569243>
42. Vaurio L, Riley EP, Mattson SN. Neuropsychological Comparison of Children with Heavy Prenatal Alcohol Exposure and an IQ-Matched Comparison Group. *J Int Neuropsychol Soc* 2011;17(3):463-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21349236>
43. Bell SH, Stade B, Reynolds JN, Rasmussen C, Andrew G, Hwang PA, Carlen PL. The remarkably high prevalence of epilepsy and seizure history in fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34(6):1084-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20374205>
44. Simmons RW, Thomas JD, Levy SS, Riley EP. Motor response programming and movement time in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol* 2010;44(4):371-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598488>
45. Carr JL, Agnihotri S, Keightley M. Sensory processing and adaptive behavior deficits of children across the fetal alcohol spectrum disorder continuum. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34(6):1022-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20374212>
46. Fagerlund A, utti-Ramo I, Hoyme HE, Mattson SN, Korkman M. Risk factors for behavioural problems in foetal alcohol spectrum disorders. *Acta Paediatr* 2011;100(11):1481-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21575054>
47. Nash K, Koren G, Rovet J. A differential approach for examining the behavioural phenotype of fetal alcohol spectrum disorders. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011;18(3):e440-e453. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900707>
48. Pei J, Job J, Kully-Martens K, Rasmussen C. Executive function and memory in children with Fetal Alcohol Spectrum Disorder. *Child Neuropsychol* 2011;17(3):290-309. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21718218>
49. Rasmussen C, Soleimani M, Pei J. Executive functioning and working memory deficits on the CANTAB among children with prenatal alcohol exposure. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011;18(1):e44-e53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21289378>

50. Coles CD, Platzman KA, Lynch ME, Freides D. Auditory and visual sustained attention in adolescents prenatally exposed to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26(2):263-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11964567>
51. Crocker N, Vaurio L, Riley EP, Mattson SN. Comparison of verbal learning and memory in children with heavy prenatal alcohol exposure or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35(6):1114-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21410480>
52. Kooistra L, Crawford S, Gibbard B, Ramage B, Kaplan BJ. Differentiating attention deficits in children with fetal alcohol spectrum disorder or attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(2):205-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19549201>
53. Kooistra L, Crawford S, Gibbard B, Kaplan BJ, Fan J. Comparing Attentional Networks in fetal alcohol spectrum disorder and the inattentive and combined subtypes of attention deficit hyperactivity disorder. *Dev Neuropsychol* 2011;36(5):566-77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21667361>
54. Rasmussen C, Benz J, Pei J, Andrew G, Schuller G, bele-Webster L, Alton C, Lord L. The impact of an ADHD co-morbidity on the diagnosis of FASD. *Can J Clin Pharmacol* 2010;17(1):e165-e176. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20395649>
55. Thorne JC, Coggins T. A diagnostically promising technique for tallying nominal reference errors in the narratives of school-aged children with Foetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD). *Int J Lang Commun Disord* 2008;1-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18608618>
56. Archibald SL, Fennema-Notestine C, Gamst A, Riley EP, Mattson SN, Jernigan TL. Brain dysmorphology in individuals with severe prenatal alcohol exposure. *Dev Med Child Neurol* 2001;43(3):148-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11263683>
57. Astley SJ, Aylward EH, Olson HC, Kerns K, Brooks A, Coggins TE, Davies J, Dorn S, Gendler B, Jirikowic T, Kraegel P, Maravilla K, Richards T. Magnetic resonance imaging outcomes from a comprehensive magnetic resonance study of children with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33(10):1671-89. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19572986>
58. Bjorkquist OA, Fryer SL, Reiss AL, Mattson SN, Riley EP. Cingulate gyrus morphology in children and adolescents with fetal alcohol spectrum disorders. *Psychiatry Res* 2010;181(2):101-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20080394>
59. Sowell ER, Mattson SN, Kan E, Thompson PM, Riley EP, Toga AW. Abnormal cortical thickness and brain-behavior correlation patterns in individuals with heavy prenatal alcohol exposure. *Cereb Cortex* 2008;18(1):136-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443018>
60. Yang Y, Roussotte F, Kan E, Sulik KK, Mattson SN, Riley EP, Jones KL, Adnams CM, May PA, O'Connor MJ, Narr KL, Sowell ER. Abnormal Cortical Thickness Alterations in Fetal Alcohol Spectrum Disorders and Their Relationships with Facial Dysmorphology. *Cereb Cortex* 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21799209>

61. Pei J, Denys K, Hughes J, Rasmussen C. Mental health issues in fetal alcohol spectrum disorder. *J Ment Health* 2011;20(5):438-48.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21780939>
62. Clarren SK, Chudley AE, Wong L, Friesen J, Brant R. Normal distribution of palpebral fissure lengths in Canadian school age children. *Can J Clin Pharmacol* 2010;17(1):e67-e78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20147771>

7. Anhang

7.1 Berücksichtigung von Leitlinien

Am 11. Dezember 2011 wurde eine Leitlinienrecherche in Pubmed, Leitliniendatenbanken und bei bekannten Leitlinienanbietern durchgeführt.

Als Recherchevokabular wurden folgende Begriffe verwendet:

- fetal alcohol syndrome; fetal alcohol related deficit; fetal alcohol spectrum disorders; FASD; alcohol embryopathy; fetal alcohol effects
- Guideline; practice guideline; clinical guideline; Consensus development conference

Die Suche wurde in folgenden Recherchequellen durchgeführt:

- Literaturdatenbank Medline über <http://www.pubmed.org>

Leitlinien-Datenbanken:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (D) (<http://www.leitlinien.net>),
- Guidelines International Network (GIN) (International) (<http://www.g-i-n.net>)
- National Guideline Clearinghouse (NGC) (USA) (<http://www.guidelines.gov>)
- NHS Evidence (GB) (<http://www.evidence.nhs.uk/>)

Leitlinien-Seiten einzelner fachübergreifender und fachspezifischer Anbieterorganisationen:

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (D) (<http://www.akdae.de>),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) (AUS) (<http://www.nhmrc.gov.au/>),
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (GB) (<http://www.nice.org.uk/>),
- New Zealand Guidelines Group (NZGG) (NZ) (<http://www.nzgg.org.nz>)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (GB) (<http://www.sign.ac.uk>)

Im Rahmen der Recherche wurden folgende Leitlinien zur Diagnostik des fetalen Alkoholsyndroms identifiziert:

1. 4-Digit Diagnostic Code Astley, S. 2004. Diagnostic Guide for Fetal Alcohol Spectrum Disorders: The 4-Digit Diagnostic Code. University of Washington Publication Services .
2. Canadian Guidelines Chudley A et al. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. Can Med Assoc J 2005;

172(Suppl):Mar05-S21.sowie deren Aktualisierung 2008, (Goh et al., 2008 [6]).

3. CDC - National Centre on Birth Defects and Developmental Disabilities. Fetal Alcohol Syndrome: Guidelines for Referral and Diagnosis. 2004. Centre for Disease Control.
4. Institute of Medicine - Stratton K et al., 1996. Fetal alcohol syndrome: diagnosis, epidemiology, prevention, and treatment. Washington: Institute of Medicine and National Academy Press.
5. Hoyme Updated Institute of Medicine - Hoyme HE et al. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: Clarification of the 1996 Institute of Medicine Criteria. Paediatrics 2005; 115(39):47.

Die Leitlinien wurden nicht extrahiert, der Fokus lag auf Primärevidenz. Die Ergebnisse wurden an die Leitliniengruppe weitergegeben.

7.2 Übersicht über eingeschlossene und extrahierte Studien

Tabelle 5: Eingeschlossene und extrahierte Studien: Allgemeine Publikationen

Eingeschlossene Publikation	Extrahiert
Bower C, Rudy E, Callaghan A, Quick J, Nassar N. Age at diagnosis of birth defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2010;88(4):251-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20213697	
Chudley AE, Conry J, Cook JL, Looock C, Rosales T, LeBlanc N. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. CMAJ 2005;172(5 Suppl):S1-S21. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738468	
Krasemann T, Klingebiel S. Influence of chronic intrauterine exposure to alcohol on structurally normal hearts. Cardiol Young 2007;17(2):185-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17244381	
Mukherjee RA, Hollins S, Turk J. Fetal alcohol spectrum disorder: an overview. J R Soc Med 2006;99(6):298-302. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16738372 Extrahiert, da Review mit systematischer Suche	X
Mutch R, Peadon EM, Elliott EJ, Bower C. Need to establish a national diagnostic capacity for foetal alcohol spectrum disorders. J Paediatr Child Health 2009;45(3):79-81. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19317758	
Elliott L, Coleman K, Suebwongpat A, Norris S. Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD): systematic reviews of prevention, diagnosis and management. HSAC Report 2008;1(9).	X

Eingeschlossene Publikation	Extrahiert
Extrahiert, da systematischer Review	
Goh YI, Chudley AE, Clarren SK, Koren G, Orrbine E, Rosales T, Rosenbaum C. Development of Canadian screening tools for fetal alcohol spectrum disorder. <i>Can J Clin Pharmacol</i> 2008;15(2):e344-e366. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18840921 (extrahiert wurde der in der Publikation angegebene Review)	X
Extrahiert, da Review mit systematischer Suche	

Tabelle 6: Eingeschlossene und extrahierte Studien zum Thema Wachstumsauffälligkeiten

Eingeschlossene Publikation	Extrahiert
Aliyu MH, Wilson RE, Zoorob R, Brown K, Alio AP, Clayton H, Saliyu HM. Prenatal alcohol consumption and fetal growth restriction: potentiation effect by concomitant smoking. <i>Nicotine Tob Res</i> 2009;11(1):36-43. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19246439	
Arfsten DP, Silbergeld EK, Loffredo CA. Fetal ADH2*3, maternal alcohol consumption, and fetal growth. <i>Int J Toxicol</i> 2004;23(1):47-54. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15162847	
Carter RC, Jacobson SW, Molteno CD, Jacobson JL. Fetal alcohol exposure, iron-deficiency anemia, and infant growth. <i>Pediatrics</i> 2007;120(3):559-67. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17766529	
Day NL, Leech SL, Richardson GA, Cornelius MD, Robles N, Larkby C. Prenatal alcohol exposure predicts continued deficits in offspring size at 14 years of age. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2002;26(10):1584-91. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394293	X
Delpisheh A, Topping J, Reyad M, Tang A, Brabin BJ. Prenatal alcohol exposure, CYP17 gene polymorphisms and fetal growth restriction. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> 2008;138(1):49-53. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17875358	
Grijbovski A, Bygren LO, Svartbo B, Magnus P. Housing conditions, perceived stress, smoking, and alcohol: determinants of fetal growth in Northwest Russia. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> 2004;83(12):1159-66. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15548149	
Handmaker NS, Rayburn WF, Meng C, Bell JB, Rayburn BB, Rappaport VJ. Impact of alcohol exposure after pregnancy recognition on ultrasonographic fetal growth measures. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2006;30(5):892-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16634859	X
Hofer R, Burd L. Review of published studies of kidney, liver, and gastrointestinal birth defects in fetal alcohol spectrum disorders. <i>Birth Defects</i>	X

Eingeschlossene Publikation	Extrahiert
Res A Clin Mol Teratol 2009;85(3):179-83. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19180632 Extrahiert, da Review mit systematischer Suche	
Klug MG, Burd L, Martsof JT, Ebertowski M. Body mass index in fetal alcohol syndrome. Neurotoxicol Teratol 2003;25(6):689-96. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624968	X
Naidoo S, Norval G, Swanevelder S, Lombard C. Foetal alcohol syndrome: a dental and skeletal age analysis of patients and controls. Eur J Orthod 2006;28(3):247-53. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16644851	
Whitehead N, Lipscomb L. Patterns of alcohol use before and during pregnancy and the risk of small-for-gestational-age birth. Am J Epidemiol 2003;158(7):654-62. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14507601	
Yang Q, Witkiewicz BB, Olney RS, Liu Y, Davis M, Khoury MJ, Correa A, Erickson JD. A case-control study of maternal alcohol consumption and intrauterine growth retardation. Ann Epidemiol 2001;11(7):497-503. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11557182	

Tabelle 7: Eingeschlossene und extrahierte Studien zum Thema faziale Auffälligkeiten

Eingeschlossene Publikation	Extrahiert
Abdelrahman A, Conn R. Eye abnormalities in fetal alcohol syndrome. Ulster Med J 2009;78(3):164-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19907681 Extrahiert, da Review mit systematischer Suche	X
Astley SJ, Clarren SK. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. Alcohol Alcohol 2001;36(2):147-59. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11259212	X
Astley SJ, Stachowiak J, Clarren SK, Clausen C. Application of the fetal alcohol syndrome facial photographic screening tool in a foster care population. J Pediatr 2002;141(5):712-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12410204	X
Astley SJ. Canadian palpebral fissure length growth charts reflect a good fit for two school and FASD clinic-based U.S. populations. J Popul Ther Clin Pharmacol 2011;18(2):e231-e241. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576727	X
Clarren SK, Chudley AE, Wong L, Friesen J, Brant R. Normal distribution of palpebral fissure lengths in Canadian school age children. Can J Clin Pharmacol 2010;17(1):e67-e78. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20147771	X
Cranston ME, Mhanni AA, Marles SL, Chudley AE. Concordance of three methods	

Eingeschlossene Publikation	Extrahiert
for palpebral fissure length measurement in the assessment of fetal alcohol spectrum disorder. <i>Can J Clin Pharmacol</i> 2009;16(1):e234-e241. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19372601	
Douglas TS, Martinez F, Meintjes EM, Vaughan CL, Viljoen DL. Eye feature extraction for diagnosing the facial phenotype associated with fetal alcohol syndrome. <i>Med Biol Eng Comput</i> 2003;41(1):101-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12572754	
Fang S, McLaughlin J, Fang J, Huang J, utti-Ramo I, Fagerlund A, Jacobson SW, Robinson LK, Hoyme HE, Mattson SN, Riley E, Zhou F, Ward R, Moore ES, Foroud T. Automated diagnosis of fetal alcohol syndrome using 3D facial image analysis. <i>Orthod Craniofac Res</i> 2008;11(3):162-71. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18713153	X
Flanigan EY, Aros S, Bueno MF, Conley M, Troendle JF, Cassorla F, Mills JL. Eye malformations in children with heavy alcohol exposure in utero. <i>J Pediatr</i> 2008;153(3):391-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18571671	
Grobelaar R, Douglas TS. Stereo image matching for facial feature measurement to aid in fetal alcohol syndrome screening. <i>Med Eng Phys</i> 2007;29(4):459-64. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904364	
Jones KL, Hoyme HE, Robinson LK, Del CM, Manning MA, Bakhireva LN, Prewitt LM, Chambers CD. Developmental pathogenesis of short palpebral fissure length in children with fetal alcohol syndrome. <i>Birth Defects Res A Clin Mol Teratol</i> 2009;85(8):695-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19350654	
Jones KL, Hoyme HE, Robinson LK, Del CM, Manning MA, Prewitt LM, Chambers CD. Fetal alcohol spectrum disorders: Extending the range of structural defects. <i>Am J Med Genet A</i> 2010;152A(11):2731-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20949507	
Jones KL, Robinson LK, Bakhireva LN, Marintcheva G, Storojev V, Strahova A, Sergeevskaya S, Budantseva S, Mattson SN, Riley EP, Chambers CD. Accuracy of the diagnosis of physical features of fetal alcohol syndrome by pediatricians after specialized training. <i>Pediatrics</i> 2006;118(6):e1734-e1738. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17088402	
Klingenberg CP, Wetherill L, Rogers J, Moore E, Ward R, utti-Ramo I, Fagerlund A, Jacobson SW, Robinson LK, Hoyme HE, Mattson SN, Li TK, Riley EP, Foroud T. Prenatal alcohol exposure alters the patterns of facial asymmetry. <i>Alcohol</i> 2010;44(7-8):649-57. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20060678	
May PA, Gossage JP, Smith M, Tabachnick BG, Robinson LK, Manning M, Cecanti M, Jones KL, Khaole N, Buckley D, Kalberg WO, Trujillo PM, Hoyme HE. Population differences in dysmorphic features among children with fetal alcohol spectrum disorders. <i>J Dev Behav Pediatr</i> 2010;31(4):304-16. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20431397	

Eingeschlossene Publikation	Extrahiert
Meintjes EM, Douglas TS, Martinez F, Vaughan CL, Adams LP, Stekhoven A, Viljoen D. A stereo-photogrammetric method to measure the facial dysmorphology of children in the diagnosis of fetal alcohol syndrome. <i>Med Eng Phys</i> 2002;24(10):683-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460727	
Moore ES, Ward RE, Wetherill LF, Rogers JL, utti-Ramo I, Fagerlund A, Jacobson SW, Robinson LK, Hoyme HE, Mattson SN, Foroud T. Unique facial features distinguish fetal alcohol syndrome patients and controls in diverse ethnic populations. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2007;31(10):1707-13. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850644	X
Mutsvangwa T, Douglas TS. Morphometric analysis of facial landmark data to characterize the facial phenotype associated with fetal alcohol syndrome. <i>J Anat</i> 2007;210(2):209-20. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17310546	
Mutsvangwa TE, Meintjes EM, Viljoen DL, Douglas TS. Morphometric analysis and classification of the facial phenotype associated with fetal alcohol syndrome in 5- and 12-year-old children. <i>Am J Med Genet A</i> 2010;152A(1):32-41. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20014122	
Mutsvangwa TE, Smit J, Hoyme HE, Kalberg W, Viljoen DL, Meintjes EM, Douglas TS. Design, construction, and testing of a stereo-photogrammetric tool for the diagnosis of fetal alcohol syndrome in infants. <i>IEEE Trans Med Imaging</i> 2009;28(9):1448-58. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19336298	
Naidoo S, Chikte U, Laubscher R, Lombard C. Fetal alcohol syndrome: anthropometric and oral health status. <i>J Contemp Dent Pract</i> 2005;6(4):101-15. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299612	
Naidoo S, Harris A, Swanevelder S, Lombard C. Foetal alcohol syndrome: a cephalometric analysis of patients and controls. <i>Eur J Orthod</i> 2006;28(3):254-61. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648213	
Ribeiro IM, Vale PJ, Tenedorio PA, Rodrigues PA, Bilhoto MA, Pereira HC. Ocular manifestations in fetal alcohol syndrome. <i>Eur J Ophthalmol</i> 2007;17(1):104-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17294389	
Stoler JM, Holmes LB. Recognition of facial features of fetal alcohol syndrome in the newborn. <i>Am J Med Genet C Semin Med Genet</i> 2004;127C(1):21-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15095468	

Tabelle 8: Eingeschlossene und extrahierte Studien zum Thema Alkoholkonsum der Mutter

Eingeschlossene Publikation	Extrahiert
Aros S, Mills JL, Iniguez G, Avila A, Conley MR, Troendle J, Cox C, Cassorla F. Effects of prenatal ethanol exposure on postnatal growth and the insulin-like growth factor axis. <i>Horm Res Paediatr</i> 2011;75(3):166-73.	

Eingeschlossene Publikation	Extrahiert
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20847545	
Bakdash A, Burger P, Goecke TW, Fasching PA, Reulbach U, Bleich S, Hastedt M, Rothe M, Beckmann MW, Pragst F, Kornhuber J. Quantification of fatty acid ethyl esters (FAEE) and ethyl glucuronide (EtG) in meconium from newborns for detection of alcohol abuse in a maternal health evaluation study. <i>Anal Bioanal Chem</i> 2010;396(7):2469-77. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20145912	
Bakker R, Plumgraaff LE, Steegers EA, Raat H, Tiemeier H, Hofman A, Jaddoe VW. Associations of light and moderate maternal alcohol consumption with fetal growth characteristics in different periods of pregnancy: the Generation R Study. <i>Int J Epidemiol</i> 2010;39(3):777-89. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385669	
Burd L, Hofer R. Biomarkers for detection of prenatal alcohol exposure: a critical review of fatty acid ethyl esters in meconium. <i>Birth Defects Res A Clin Mol Teratol</i> 2008;82(7):487-93. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18435469 Extrahiert, da Review mit systematischer Suche	X
Cannon MJ, Dominique Y, O'Leary LA, Sniezek JE, Floyd RL. Characteristics and behaviors of mothers who have a child with fetal alcohol syndrome. <i>Neurotoxicol Teratol</i> 2011. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22001355	
Carson G, Cox LV, Crane J, Croteau P, Graves L, Kluka S, Koren G, Martel MJ, Midmer D, Nulman I, Poole N, Senikas V, Wood R, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Alcohol use and pregnancy consensus clinical guidelines. <i>J Obstet Gynaecol Can</i> 2010;32(8 Suppl 3):S1-31. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21172102	
Chiodo LM, Sokol RJ, aney-Black V, Janisse J, Hannigan JH. Validity of the T-ACE in pregnancy in predicting child outcome and risk drinking. <i>Alcohol</i> 2010;44(7-8):595-603. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20053522	
Gareri J, Lynn H, Handley M, Rao C, Koren G. Prevalence of fetal ethanol exposure in a regional population-based sample by meconium analysis of fatty acid ethyl esters. <i>Ther Drug Monit</i> 2008;30(2):239-45. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367988	
Gifford AE, Farkas KJ, Jackson LW, Molteno CD, Jacobson JL, Jacobson SW, Bearer CF. Assessment of benefits of a universal screen for maternal alcohol use during pregnancy. <i>Birth Defects Res A Clin Mol Teratol</i> 2010;88(10):838-46. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20890939	
Goh YI, Hutson JR, Lum L, Roukema H, Gareri J, Lynn H, Koren G. Rates of fetal alcohol exposure among newborns in a high-risk obstetric unit. <i>Alcohol</i> 2010;44(7-8):629-34. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20584588	
Hutson JR, Magri R, Gareri JN, Koren G. The incidence of prenatal alcohol exposure in Montevideo Uruguay as determined by meconium analysis. <i>Ther Drug Monit</i> 2010;32(3):311-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20445483	

Eingeschlossene Publikation	Extrahiert
Kfir M, Yevtushok L, Onishchenko S, Wertelecki W, Bakhireva L, Chambers CD, Jones KL, Hull AD. Can prenatal ultrasound detect the effects of in-utero alcohol exposure? A pilot study. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2009;33(6):683-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19444822	
Kulaga V, Gareri J, Fulga N, Koren G. Agreement between the fatty acid ethyl ester hair test for alcohol and social workers' reports. <i>Ther Drug Monit</i> 2010;32(3):294-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20431508	
Roehsig M, de Paula DM, Moura S, Diniz EM, Yonamine M. Determination of eight fatty acid ethyl esters in meconium samples by headspace solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. <i>J Sep Sci</i> 2010;33(14):2115-22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20549668	

Tabelle 9: Eingeschlossene und extrahierte Studien zum Thema funktionelle ZNS-Auffälligkeiten

Eingeschlossene Publikation	Extrahiert
Adnams CM, Kodituwakku PW, Hay A, Molteno CD, Viljoen D, May PA. Patterns of cognitive-motor development in children with fetal alcohol syndrome from a community in South Africa. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2001;25(4):557-62. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11329496	
Aragon AS, Coriale G, Fiorentino D, Kalberg WO, Buckley D, Gossage JP, Ceccanti M, Mitchell ER, May PA. Neuropsychological characteristics of Italian children with fetal alcohol spectrum disorders. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2008;32(11):1909-19. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715277 Exemplarische Fall-Kontroll-Studie	X
Aragon AS, Kalberg WO, Buckley D, Barela-Scott LM, Tabachnick BG, May PA. Neuropsychological study of FASD in a sample of American Indian children: processing simple versus complex information. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2008;32(12):2136-48. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18828799	
Astley SJ, Olson HC, Kerns K, Brooks A, Aylward EH, Coggins TE, Davies J, Dorn S, Gendler B, Jirikowic T, Kraegel P, Maravilla K, Richards T. Neuropsychological and behavioral outcomes from a comprehensive magnetic resonance study of children with fetal alcohol spectrum disorders. <i>Can J Clin Pharmacol</i> 2009;16(1):e178-e201. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19329824 Exemplarische Fall-Kontroll-Studie	X
Astley SJ. Comparison of the 4-digit diagnostic code and the Hoyme diagnostic guidelines for fetal alcohol spectrum disorders. <i>Pediatrics</i> 2006;118(4):1532-45. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17015544	X

Eingeschlossene Publikation	Extrahiert
Vergleich 4DDC und IOM Kriterien	
Astley SJ. 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. <i>Can J Clin Pharmacol</i> 2010;17(1):e132-e164. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20335648	
Bell SH, Stade B, Reynolds JN, Rasmussen C, Andrew G, Hwang PA, Carlen PL. The remarkably high prevalence of epilepsy and seizure history in fetal alcohol spectrum disorders. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2010;34(6):1084-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20374205 Einzigste Studie zu Epilepsie	X
Bishop S, Gahagan S, Lord C. Re-examining the core features of autism: a comparison of autism spectrum disorder and fetal alcohol spectrum disorder. <i>J Child Psychol Psychiatry</i> 2007;48(11):1111-21. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17995487	
Burd L, Klug MG, Li Q, Kerbeshian J, Martsof JT. Diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: a validity study of the fetal alcohol syndrome checklist. <i>Alcohol</i> 2010;44(7-8):605-14. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20053521 Vergleich IOM und 4DDC	X
Burd L, Klug MG, Martsof JT, Kerbeshian J. Fetal alcohol syndrome: neuropsychiatric phenomics. <i>Neurotoxicol Teratol</i> 2003;25(6):697-705. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624969	
Burden MJ, Jacobson SW, Jacobson JL. Relation of prenatal alcohol exposure to cognitive processing speed and efficiency in childhood. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2005;29(8):1473-83. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16131856	
Burden MJ, Jacobson SW, Sokol RJ, Jacobson JL. Effects of prenatal alcohol exposure on attention and working memory at 7.5 years of age. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2005;29(3):443-52. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770121	
Carr JL, Agnihotri S, Keightley M. Sensory processing and adaptive behavior deficits of children across the fetal alcohol spectrum disorder continuum. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2010;34(6):1022-32. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20374212 Exemplarische Fall-Kontroll-Studie	X
Chasnoff IJ, Wells AM, Telford E, Schmidt C, Messer G. Neurodevelopmental functioning in children with FAS, pFAS, and ARND. <i>J Dev Behav Pediatr</i> 2010;31(3):192-201. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20375733 Exemplarische Fall-Kontroll-Studie	X
Clarren SK, Randels SP, Sanderson M, Fineman RM. Screening for fetal alcohol syndrome in primary schools: a feasibility study. <i>Teratology</i> 2001;63(1):3-10.	

Eingeschlossene Publikation	Extrahiert
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11169548	
Cohen-Kerem R, Bar-Oz B, Nulman I, Papaioannou VA, Koren G. Hearing in children with fetal alcohol spectrum disorder (FASD). <i>Can J Clin Pharmacol</i> 2007;14(3):e307-e312. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18025546	
Coles CD, Platzman KA, Lynch ME, Freides D. Auditory and visual sustained attention in adolescents prenatally exposed to alcohol. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2002;26(2):263-71. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11964567 Exemplarische Fall-Kontroll-Studie	X
Coles CD. Fetal alcohol exposure and attention: moving beyond ADHD. <i>Alcohol Res Health</i> 2001;25(3):199-203. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11810958 Exemplarische Fall-Kontroll-Studie	X
Crocker N, Vaurio L, Riley EP, Mattson SN. Comparison of adaptive behavior in children with heavy prenatal alcohol exposure or attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2009;33(11):2015-23. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19719794	
Crocker N, Vaurio L, Riley EP, Mattson SN. Comparison of verbal learning and memory in children with heavy prenatal alcohol exposure or attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2011;35(6):1114-21. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21410480	
D'Angiulli A, Grunau P, Maggi S, Herdman A. Electroencephalographic correlates of prenatal exposure to alcohol in infants and children: a review of findings and implications for neurocognitive development. <i>Alcohol</i> 2006;40(2):127-33. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17307649 Review mit systematische Suche, strukturelle ZNS-Veränderungen!	X
Elgen I, Bruaroy S, Laegreid LM. Complexity of foetal alcohol or drug neuroimpairments. <i>Acta Paediatr</i> 2007;96(12):1730-3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17971190	
Ervalahti N, Korkman M, Fagerlund A, utti-Ramo I, Loimu L, Hoyme HE. Relationship between dysmorphic features and general cognitive function in children with fetal alcohol spectrum disorders. <i>Am J Med Genet A</i> 2007;143A(24):2916-23. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18000897	
Fagerlund A, utti-Ramo I, Hoyme HE, Mattson SN, Korkman M. Risk factors for behavioural problems in foetal alcohol spectrum disorders. <i>Acta Paediatr</i> 2011;100(11):1481-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21575054 Exemplarische Fall-Kontrollstudie	X
Franklin L, Deitz J, Jirikowic T, Astley S. Children with fetal alcohol spectrum disorders: problem behaviors and sensory processing. <i>Am J Occup Ther</i>	

Eingeschlossene Publikation	Extrahiert
2008;62(3):265-73. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18557002	
Fryer SL, McGee CL, Matt GE, Riley EP, Mattson SN. Evaluation of psychopathological conditions in children with heavy prenatal alcohol exposure. <i>Pediatrics</i> 2007;119(3):e733-e741. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17332190	
Green CR, Mihic AM, Brien DC, Armstrong IT, Nikkel SM, Stade BC, Rasmussen C, Munoz DP, Reynolds JN. Oculomotor control in children with fetal alcohol spectrum disorders assessed using a mobile eye-tracking laboratory. <i>Eur J Neurosci</i> 2009;29(6):1302-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19302166	
Green CR, Mihic AM, Nikkel SM, Stade BC, Rasmussen C, Munoz DP, Reynolds JN. Executive function deficits in children with fetal alcohol spectrum disorders (FASD) measured using the Cambridge Neuropsychological Tests Automated Battery (CANTAB). <i>J Child Psychol Psychiatry</i> 2009;50(6):688-97. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19175817	
Green CR, Munoz DP, Nikkel SM, Reynolds JN. Deficits in eye movement control in children with fetal alcohol spectrum disorders. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2007;31(3):500-11. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17295736	
Green P, Flaro L. Word memory test performance in children. <i>Child Neuropsychol</i> 2003;9(3):189-207. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13680409	
Greenbaum RL, Stevens SA, Nash K, Koren G, Rovet J. Social cognitive and emotion processing abilities of children with fetal alcohol spectrum disorders: a comparison with attention deficit hyperactivity disorder. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2009;33(10):1656-70. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19624575	
Health-Services-. Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD): systematic reviews of prevention, diagnosis and management (Structured abstract). Christchurch : Health Services Assessment Collaboration 2008.	
Henry J, Sloane M, Black-Pond C. Neurobiology and neurodevelopmental impact of childhood traumatic stress and prenatal alcohol exposure. <i>Lang Speech Hear Serv Sch</i> 2007;38(2):99-108. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428956	
Herman LE, Acosta MC, Chang PN. Gender and attention deficits in children diagnosed with a Fetal Alcohol Spectrum Disorder. <i>Can J Clin Pharmacol</i> 2008;15(3):e411-e419. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18953085	
Hoyme HE, May PA, Kalberg WO, Kodituwakku P, Gossage JP, Trujillo PM, Buckley DG, Miller JH, Aragon AS, Khaole N, Viljoen DL, Jones KL, Robinson LK. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 institute of medicine criteria. <i>Pediatrics</i> 2005;115(1):39-47. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15629980	
Jacobson JL, Dodge NC, Burden MJ, Klorman R, Jacobson SW. Number Processing in Adolescents With Prenatal Alcohol Exposure and ADHD: Differences in the Neurobehavioral Phenotype. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2010.	

Eingeschlossene Publikation	Extrahiert
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21158874	
Jacobson SW, Jacobson JL, Stanton ME, Meintjes EM, Molteno CD. Biobehavioral markers of adverse effect in fetal alcohol spectrum disorders. <i>Neuropsychol Rev</i> 2011;21(2):148-66. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21541763	
Jacobson SW, Stanton ME, Molteno CD, Burden MJ, Fuller DS, Hoyme HE, Robinson LK, Khaole N, Jacobson JL. Impaired eyeblink conditioning in children with fetal alcohol syndrome. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2008;32(2):365-72. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18162064	
Kaemingk KL, Mulvaney S, Halverson PT. Learning following prenatal alcohol exposure: performance on verbal and visual multitrial tasks. <i>Arch Clin Neuropsychol</i> 2003;18(1):33-47. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14591476	
Kalberg WO, Provost B, Tollison SJ, Tabachnick BG, Robinson LK, Eugene HH, Trujillo PM, Buckley D, Aragon AS, May PA. Comparison of motor delays in young children with fetal alcohol syndrome to those with prenatal alcohol exposure and with no prenatal alcohol exposure. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2006;30(12):2037-45. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17117969	
Kodituwakku P, Coriale G, Fiorentino D, Aragon AS, Kalberg WO, Buckley D, Gossage JP, Ceccanti M, May PA. Neurobehavioral characteristics of children with fetal alcohol spectrum disorders in communities from Italy: Preliminary results. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2006;30(9):1551-61. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16930218	
Kodituwakku PW, May PA, Clericuzio CL, Weers D. Emotion-related learning in individuals prenatally exposed to alcohol: an investigation of the relation between set shifting, extinction of responses, and behavior. <i>Neuropsychologia</i> 2001;39(7):699-708. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11311300	
Kooistra L, Crawford S, Gibbard B, Kaplan BJ, Fan J. Comparing Attentional Networks in fetal alcohol spectrum disorder and the inattentive and combined subtypes of attention deficit hyperactivity disorder. <i>Dev Neuropsychol</i> 2011;36(5):566-77. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21667361	X
Kooistra L, Crawford S, Gibbard B, Ramage B, Kaplan BJ. Differentiating attention deficits in children with fetal alcohol spectrum disorder or attention-deficit-hyperactivity disorder. <i>Dev Med Child Neurol</i> 2010;52(2):205-11. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19549201	X
Kooistra L, Ramage B, Crawford S, Cantell M, Wormsbecker S, Gibbard B, Kaplan BJ. Can attention deficit hyperactivity disorder and fetal alcohol spectrum disorder be differentiated by motor and balance deficits? <i>Hum Mov Sci</i> 2009;28(4):529-42. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19345435	
Korkman M, Kettunen S, utti-Ramo I. Neurocognitive impairment in early adolescence following prenatal alcohol exposure of varying duration. <i>Child</i>	

Eingeschlossene Publikation	Extrahiert
Neuropsychol 2003;9(2):117-28. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815514	
Kvigne VL, Leonardson GR, Neff-Smith M, Brock E, Borzelleca J, Welty TK. Characteristics of children who have full or incomplete fetal alcohol syndrome. J Pediatr 2004;145(5):635-40. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520764	
Larkby CA, Goldschmidt L, Hanusa BH, Day NL. Prenatal alcohol exposure is associated with conduct disorder in adolescence: findings from a birth cohort. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2011;50(3):262-71. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334566	
Lebel C, Roussotte F, Sowell ER. Imaging the impact of prenatal alcohol exposure on the structure of the developing human brain. Neuropsychol Rev 2011;21(2):102-18. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21369875	
Lee KT, Mattson SN, Riley EP. Classifying children with heavy prenatal alcohol exposure using measures of attention. J Int Neuropsychol Soc 2004;10(2):271-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15012847	
Mattson SN, Roebuck TM. Acquisition and retention of verbal and nonverbal information in children with heavy prenatal alcohol exposure. Alcohol Clin Exp Res 2002;26(6):875-82. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12068257	
Mattson SN, Roesch SC, Fagerlund A, utti-Ramo I, Jones KL, May PA, Adnams CM, Konovalova V, Riley EP. Toward a neurobehavioral profile of fetal alcohol spectrum disorders. Alcohol Clin Exp Res 2010;34(9):1640-50. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20569243	X
McGee CL, Bjorkquist OA, Price JM, Mattson SN, Riley EP. Social information processing skills in children with histories of heavy prenatal alcohol exposure. J Abnorm Child Psychol 2009;37(6):817-30. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19283465	
McGee CL, Schonfeld AM, Roebuck-Spencer TM, Riley EP, Mattson SN. Children with heavy prenatal alcohol exposure demonstrate deficits on multiple measures of concept formation. Alcohol Clin Exp Res 2008;32(8):1388-97. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18557830	
Molteno CD, Jacobson JL, Carter RC, Jacobson SW. Infant Symbolic Play as an Early Indicator of Fetal Alcohol-Related Deficit. Infancy 2010;15(6):586-607. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20953338	
Momino W, Sanseverino MT, Schuler-Faccini L. Prenatal alcohol exposure as a risk factor for dysfunctional behaviors: the role of the Pediatrician. J Pediatr (Rio J) 2008;84(4 Suppl):S76-S79. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758654 Review mit systematischer Suche	X
Nash K, Koren G, Rovet J. A differential approach for examining the behavioural phenotype of fetal alcohol spectrum disorders. J Popul Ther Clin	X

Eingeschlossene Publikation	Extrahiert
Pharmacol 2011;18(3):e440-e453. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900707	
Nash K, Rovet J, Greenbaum R, Fantus E, Nulman I, Koren G. Identifying the behavioural phenotype in Fetal Alcohol Spectrum Disorder: sensitivity, specificity and screening potential. Arch Womens Ment Health 2006;9(4):181-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16673042	
O'Connor MJ, Shah B, Whaley S, Cronin P, Gunderson B, Graham J. Psychiatric illness in a clinical sample of children with prenatal alcohol exposure. Am J Drug Alcohol Abuse 2002;28(4):743-54. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12492268	
O'Hare ED, Lu LH, Houston SM, Bookheimer SY, Mattson SN, O'Connor MJ, Sowell ER. Altered frontal-parietal functioning during verbal working memory in children and adolescents with heavy prenatal alcohol exposure. Hum Brain Mapp 2009;30(10):3200-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19263420	
Oberlander TF, Jacobson SW, Weinberg J, Grunau RE, Molteno CD, Jacobson JL. Prenatal alcohol exposure alters biobehavioral reactivity to pain in newborns. Alcohol Clin Exp Res 2010;34(4):681-92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20121718	
Pei J, Denys K, Hughes J, Rasmussen C. Mental health issues in fetal alcohol spectrum disorder. J Ment Health 2011;20(5):438-48. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21780939 Review mit systematischer Suche	X
Pei J, Job J, Kully-Martens K, Rasmussen C. Executive function and memory in children with Fetal Alcohol Spectrum Disorder. Child Neuropsychol 2011;17(3):290-309. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21718218	X
Pei JR, Rinaldi CM, Rasmussen C, Massey V, Massey D. Memory patterns of acquisition and retention of verbal and nonverbal information in children with fetal alcohol spectrum disorders. Can J Clin Pharmacol 2008;15(1):e44-e56. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18192705	
Rasmussen C, Benz J, Pei J, Andrew G, Schuller G, bele-Webster L, Alton C, Lord L. The impact of an ADHD co-morbidity on the diagnosis of FASD. Can J Clin Pharmacol 2010;17(1):e165-e176. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20395649	
Rasmussen C, Bisanz J. Executive functioning in children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders: profiles and age-related differences. Child Neuropsychol 2009;15(3):201-15. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18825524	
Rasmussen C, Horne K, Witol A. Neurobehavioral functioning in children with fetal alcohol spectrum disorder. Child Neuropsychol 2006;12(6):453-68. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952890	
Rasmussen C, Soleimani M, Pei J. Executive functioning and working memory deficits on the CANTAB among children with prenatal alcohol exposure. J	X

Eingeschlossene Publikation					Extrahiert
Popul	Ther	Clin	Pharmacol	2011;18(1):e44-e53. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21289378	
Rasmussen C, Wyper K, Talwar V. The relation between theory of mind and executive functions in children with fetal alcohol spectrum disorders. <i>Can J Clin Pharmacol</i> 2009;16(2):e370-e380. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19638654					
Roebuck TM, Mattson SN, Riley EP. Interhemispheric transfer in children with heavy prenatal alcohol exposure. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2002;26(12):1863-71. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12500111					
Roebuck-Spencer TM, Mattson SN, Marion SD, Brown WS, Riley EP. Bimanual coordination in alcohol-exposed children: role of the corpus callosum. <i>J Int Neuropsychol Soc</i> 2004;10(4):536-48. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15327732					
Roebuck-Spencer TM, Mattson SN. Implicit strategy affects learning in children with heavy prenatal alcohol exposure. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2004;28(9):1424-31. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15365316					
Schonfeld AM, Mattson SN, Lang AR, Delis DC, Riley EP. Verbal and nonverbal fluency in children with heavy prenatal alcohol exposure. <i>J Stud Alcohol</i> 2001;62(2):239-46. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11327190					
Schonfeld AM, Paley B, Frankel F, O'Connor MJ. Executive functioning predicts social skills following prenatal alcohol exposure. <i>Child Neuropsychol</i> 2006;12(6):439-52. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952889					
Simmons RW, Thomas JD, Levy SS, Riley EP. Motor response programming and movement time in children with heavy prenatal alcohol exposure. <i>Alcohol</i> 2010;44(4):371-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598488					X
Sood B, Aney-Black V, Covington C, Nordstrom-Klee B, Ager J, Templin T, Janisse J, Martier S, Sokol RJ. Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. dose-response effect. <i>Pediatrics</i> 2001;108(2):E34. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483844					
Steinhausen HC, Von GA, Spohr HL, Hauffa BP, Eiholzer U, Backes M, Willms J, Malin Z. Behavioral phenotypes in four mental retardation syndromes: fetal alcohol syndrome, Prader-Willi syndrome, fragile X syndrome, and tuberous sclerosis. <i>Am J Med Genet</i> 2002;111(4):381-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12210296					
Steinhausen HC, Willms J, Metzke CW, Spohr HL. Behavioural phenotype in foetal alcohol syndrome and foetal alcohol effects. <i>Dev Med Child Neurol</i> 2003;45(3):179-82. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12613774					
Thorne JC, Coggins T. A diagnostically promising technique for tallying nominal reference errors in the narratives of school-aged children with Foetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD). <i>Int J Lang Commun Disord</i> 2008;1-25. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18608618					

Eingeschlossene Publikation	Extrahiert
Thorne JC, Coggins TE, Carmichael OH, Astley SJ. Exploring the utility of narrative analysis in diagnostic decision making: picture-bound reference, elaboration, and fetal alcohol spectrum disorders. <i>J Speech Lang Hear Res</i> 2007;50(2):459-74. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17463241	
Van Der LM, Van DK, Kleinhout M, Phaff J, De Groot CJ, De GL, Hesselting PB. Infants exposed to alcohol prenatally: outcome at 3 and 7 months of age. <i>Ann Trop Paediatr</i> 2001;21(2):127-34. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11471255	
Vaurio L, Riley EP, Mattson SN. Differences in executive functioning in children with heavy prenatal alcohol exposure or attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>J Int Neuropsychol Soc</i> 2008;14(1):119-29. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18078538	
Vaurio L, Riley EP, Mattson SN. Neuropsychological Comparison of Children with Heavy Prenatal Alcohol Exposure and an IQ-Matched Comparison Group. <i>J Int Neuropsychol Soc</i> 2011;1-11. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21349236	X
Wass TS, Persutte WH, Hobbins JC. The impact of prenatal alcohol exposure on frontal cortex development in utero. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 2001;185(3):737-42. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11568807	
Wengel T, Hanlon-Dearman AC, Fjeldsted B. Sleep and sensory characteristics in young children with fetal alcohol spectrum disorder. <i>J Dev Behav Pediatr</i> 2011;32(5):384-92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21654404	
Whaley SE, O'Connor And MJ, Gunderson B. Comparison of the adaptive functioning of children prenatally exposed to alcohol to a nonexposed clinical sample. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2001;25(7):1018-24. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11505027	
Wheeler SM, Stevens SA, Sheard ED, Rovet JF. Facial memory deficits in children with fetal alcohol spectrum disorders. <i>Child Neuropsychol</i> 2011. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21967603	
Willford J, Leech S, Day N. Moderate prenatal alcohol exposure and cognitive status of children at age 10. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2006;30(6):1051-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16737465	
Willford JA, Richardson GA, Leech SL, Day NL. Verbal and visuospatial learning and memory function in children with moderate prenatal alcohol exposure. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2004;28(3):497-507. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15084908	
Wyper KR, Rasmussen CR. Language impairments in children with fetal alcohol spectrum disorders. <i>J Popul Ther Clin Pharmacol</i> 2011;18(2):e364-e376. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21712561	

Tabelle 10: Eingeschlossene und extrahierte Studien zum Thema strukturelle ZNS-Auffälligkeiten

Eingeschlossene Publikation	Extrahiert
Archibald SL, Fennema-Notestine C, Gamst A, Riley EP, Mattson SN, Jernigan TL. Brain dysmorphology in individuals with severe prenatal alcohol exposure. <i>Dev Med Child Neurol</i> 2001;43(3):148-54. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11263683	X
Astley SJ, Aylward EH, Olson HC, Kerns K, Brooks A, Coggins TE, Davies J, Dorn S, Gendler B, Jirikowic T, Kraegel P, Maravilla K, Richards T. Functional magnetic resonance imaging outcomes from a comprehensive magnetic resonance study of children with fetal alcohol spectrum disorders. <i>J Neurodev Disord</i> 2009;1(1):61-80. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21547622	
Astley SJ, Aylward EH, Olson HC, Kerns K, Brooks A, Coggins TE, Davies J, Dorn S, Gendler B, Jirikowic T, Kraegel P, Maravilla K, Richards T. Magnetic resonance imaging outcomes from a comprehensive magnetic resonance study of children with fetal alcohol spectrum disorders. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2009;33(10):1671-89. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19572986	X
Astley SJ, Richards T, Aylward EH, Olson HC, Kerns K, Brooks A, Coggins TE, Davies J, Dorn S, Gendler B, Jirikowic T, Kraegel P, Maravilla K. Magnetic resonance spectroscopy outcomes from a comprehensive magnetic resonance study of children with fetal alcohol spectrum disorders. <i>Magn Reson Imaging</i> 2009;27(6):760-78. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19342189	
Bjorkquist OA, Fryer SL, Reiss AL, Mattson SN, Riley EP. Cingulate gyrus morphology in children and adolescents with fetal alcohol spectrum disorders. <i>Psychiatry Res</i> 2010;181(2):101-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20080394	X
Bookstein FL, Connor PD, Covell KD, Barr HM, Gleason CA, Sze RW, McBroom JA, Streissguth AP. Preliminary evidence that prenatal alcohol damage may be visible in averaged ultrasound images of the neonatal human corpus callosum. <i>Alcohol</i> 2005;36(3):151-60. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16377456	
Bookstein FL, Connor PD, Huggins JE, Barr HM, Pimentel KD, Streissguth AP. Many infants prenatally exposed to high levels of alcohol show one particular anomaly of the corpus callosum. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2007;31(5):868-79. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17386071	
Cortese BM, Moore GJ, Bailey BA, Jacobson SW, Aney-Black V, Hannigan JH. Magnetic resonance and spectroscopic imaging in prenatal alcohol-exposed children: preliminary findings in the caudate nucleus. <i>Neurotoxicol Teratol</i> 2006;28(5):597-606. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16996247	
Fryer SL, Schweinsburg BC, Bjorkquist OA, Frank LR, Mattson SN, Spadoni AD, Riley EP. Characterization of white matter microstructure in fetal alcohol spectrum disorders. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2009;33(3):514-21.	

Eingeschlossene Publikation	Extrahiert
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19120066	
Fryer SL, Tapert SF, Mattson SN, Paulus MP, Spadoni AD, Riley EP. Prenatal alcohol exposure affects frontal-striatal BOLD response during inhibitory control. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2007;31(8):1415-24. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17559542	
Geuze E, Vermetten E, Bremner JD. MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. <i>Mol Psychiatry</i> 2005;10(2):160-84. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15356639 Review mit systematischer Suche	X
Lebel C, Rasmussen C, Wyper K, Andrew G, Beaulieu C. Brain microstructure is related to math ability in children with fetal alcohol spectrum disorder. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2010;34(2):354-63. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19930234	
Lebel C, Rasmussen C, Wyper K, Walker L, Andrew G, Yager J, Beaulieu C. Brain diffusion abnormalities in children with fetal alcohol spectrum disorder. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2008;32(10):1732-40. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18671811	
Malisza KL, Allman AA, Shiloff D, Jakobson L, Longstaffe S, Chudley AE. Evaluation of spatial working memory function in children and adults with fetal alcohol spectrum disorders: a functional magnetic resonance imaging study. <i>Pediatr Res</i> 2005;58(6):1150-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16306185	
Meintjes EM, Jacobson JL, Molteno CD, Gatenby JC, Warton C, Cannistraci CJ, Hoyme HE, Robinson LK, Khaole N, Gore JC, Jacobson SW. An FMRI study of number processing in children with fetal alcohol syndrome. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2010;34(8):1450-64. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20528824	
Nardelli A, Lebel C, Rasmussen C, Andrew G, Beaulieu C. Extensive deep gray matter volume reductions in children and adolescents with fetal alcohol spectrum disorders. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2011;35(8):1404-17. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21575012	
Riikonen RS, Nokelainen P, Valkonen K, Kolehmainen AI, Kumpulainen KI, Kononen M, Vanninen RL, Kuikka JT. Deep serotonergic and dopaminergic structures in fetal alcoholic syndrome: a study with nor-beta-CIT-single-photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging volumetry. <i>Biol Psychiatry</i> 2005;57(12):1565-72. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15953494	
Sowell ER, Johnson A, Kan E, Lu LH, Van Horn JD, Toga AW, O'Connor MJ, Bookheimer SY. Mapping white matter integrity and neurobehavioral correlates in children with fetal alcohol spectrum disorders. <i>J Neurosci</i> 2008;28(6):1313-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18256251	X
Sowell ER, Mattson SN, Kan E, Thompson PM, Riley EP, Toga AW. Abnormal cortical thickness and brain-behavior correlation patterns in individuals with heavy prenatal alcohol exposure. <i>Cereb Cortex</i> 2008;18(1):136-44.	X

Eingeschlossene Publikation	Extrahiert
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443018	
Sowell ER, Mattson SN, Thompson PM, Jernigan TL, Riley EP, Toga AW. Mapping callosal morphology and cognitive correlates: effects of heavy prenatal alcohol exposure. <i>Neurology</i> 2001;57(2):235-44. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11468307	
Sowell ER, Thompson PM, Mattson SN, Tessner KD, Jernigan TL, Riley EP, Toga AW. Regional brain shape abnormalities persist into adolescence after heavy prenatal alcohol exposure. <i>Cereb Cortex</i> 2002;12(8):856-65. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12122034	
Sowell ER, Thompson PM, Mattson SN, Tessner KD, Jernigan TL, Riley EP, Toga AW. Voxel-based morphometric analyses of the brain in children and adolescents prenatally exposed to alcohol. <i>Neuroreport</i> 2001;12(3):515-23. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11234756	X
Sowell ER, Thompson PM, Peterson BS, Mattson SN, Welcome SE, Henkenius AL, Riley EP, Jernigan TL, Toga AW. Mapping cortical gray matter asymmetry patterns in adolescents with heavy prenatal alcohol exposure. <i>Neuroimage</i> 2002;17(4):1807-19. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12498754	
Spottiswoode BS, Meintjes EM, Anderson AW, Molteni CD, Stanton ME, Dodge NC, Gore JC, Peterson BS, Jacobson JL, Jacobson SW. Diffusion Tensor Imaging of the Cerebellum and Eyeblink Conditioning in Fetal Alcohol Spectrum Disorder. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2011. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21790667	
utti-Ramo I, Autti T, Korkman M, Kettunen S, Salonen O, Valanne L. MRI findings in children with school problems who had been exposed prenatally to alcohol. <i>Dev Med Child Neurol</i> 2002;44(2):98-106. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11848116	
Willoughby KA, Sheard ED, Nash K, Rovet J. Effects of prenatal alcohol exposure on hippocampal volume, verbal learning, and verbal and spatial recall in late childhood. <i>J Int Neuropsychol Soc</i> 2008;14(6):1022-33. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18954482	
Wozniak JR, Mueller BA, Chang PN, Muetzel RL, Caros L, Lim KO. Diffusion tensor imaging in children with fetal alcohol spectrum disorders. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2006;30(10):1799-806. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010147	
Wozniak JR, Mueller BA, Muetzel RL, Bell CJ, Hoecker HL, Nelson ML, Chang PN, Lim KO. Inter-hemispheric functional connectivity disruption in children with prenatal alcohol exposure. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2011;35(5):849-61. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21303384	
Wozniak JR, Muetzel RL, Mueller BA, McGee CL, Freerks MA, Ward EE, Nelson ML, Chang PN, Lim KO. Microstructural corpus callosum anomalies in children with prenatal alcohol exposure: an extension of previous diffusion tensor imaging findings. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2009;33(10):1825-35.	

Eingeschlossene Publikation	Extrahiert
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19645729	
Yang Y, Roussotte F, Kan E, Sulik KK, Mattson SN, Riley EP, Jones KL, Adnams CM, May PA, O'Connor MJ, Narr KL, Sowell ER. Abnormal Cortical Thickness Alterations in Fetal Alcohol Spectrum Disorders and Their Relationships with Facial Dysmorphology. <i>Cereb Cortex</i> 2011. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21799209	X

7.3 Perzentilenkurven Gewicht und Größe, Klug et al. 2003

Table 4
Sensitivity and specificity of percentile cutoffs for FAS

	Sensitivity	Specificity	FPER	FNER	PPV	NPV	LR+	LR-
<i>FAS to others</i>								
Birth weight								
3rd percentile	25.8	88.3	11.7	74.2	59.3	64.3	2.20	0.84
5th percentile	33.1	83.0	17.0	66.9	56.2	65.3	1.94	0.81
10th percentile	46.0	71.3	28.7	54.0	51.4	66.7	1.60	0.76
Current weight								
3rd percentile	21.8	92.0	8.0	78.2	64.3	64.1	2.73	0.85
5th percentile	27.4	92.0	8.0	72.6	69.4	65.8	3.44	0.79
10th percentile	36.3	85.6	14.4	63.7	62.5	67.1	2.53	0.74
Birth height								
3rd percentile	24.1	94.5	5.5	75.9	72.4	67.5	4.37	0.80
5th percentile	25.3	93.8	6.2	74.7	71.0	67.7	4.07	0.80
10th percentile	34.5	86.9	13.1	65.5	61.2	68.9	2.63	0.75
Current height								
3rd percentile	18.4	90.3	9.7	81.6	53.3	64.9	1.90	0.90
5th percentile	19.5	87.6	12.4	80.5	48.6	64.5	1.57	0.92
10th percentile	34.5	78.6	21.4	65.5	49.2	66.7	1.61	0.83
BMI								
3rd percentile	5.3	98.0	2.0	94.7	60.0	64.0	2.58	0.97
5th percentile	8.8	98.0	2.0	91.2	71.4	64.9	4.30	0.93
10th percentile	16.7	95.4	4.6	83.3	67.9	66.3	3.63	0.87
<i>FAS and partial FAS to others</i>								
Birth weight								
3rd percentile	19.9	91.5	8.5	80.1	88.9	25.2	2.36	0.88
5th percentile	27.0	88.7	11.3	73.0	89.0	26.4	2.39	0.82
10th percentile	40.7	81.7	18.3	59.3	88.3	28.9	2.22	0.73
Current weight								
3rd percentile	16.6	97.2	2.8	83.4	95.2	25.6	5.89	0.86
5th percentile	19.5	97.2	2.8	80.5	95.9	26.2	6.92	0.83
10th percentile	28.6	95.8	4.2	71.3	95.8	28.3	6.78	0.74
Birth height								
3rd percentile	15.2	96.3	3.7	84.8	93.1	25.6	4.10	0.88
5th percentile	16.3	96.3	3.7	83.7	93.5	25.9	4.40	0.87
10th percentile	25.8	94.4	5.6	74.2	93.9	27.9	4.65	0.78
Current height								
3rd percentile	16.3	98.1	1.9	83.7	96.7	26.2	8.80	0.85
5th percentile	18.0	94.4	5.6	82.0	91.4	25.9	3.24	0.87
10th percentile	30.9	88.9	11.1	69.1	90.2	28.1	2.78	0.78
BMI								
3rd percentile	4.1	100	0	95.9	100	23.0	-	0.96
5th percentile	5.8	100	0	94.2	100	23.3	-	0.94
10th percentile	10.8	97.1	2.9	89.2	92.9	23.8	3.72	0.92

7.4 Ausgeschlossene im Volltext gesichtete Studien

7.4.1 Ausgeschlossene Volltexte Thema Allgemeine Texte

Ausschlussgrund A4 (Methodik der Publikation [Fallberichte $n \leq 1$], andere Publikation, anderes Thema etc.)

Jones KL. The effects of alcohol on fetal development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2011;93(1):3-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21425437>

- Kodituwakku PW, Kodituwakku EL. From research to practice: an integrative framework for the development of interventions for children with fetal alcohol spectrum disorders. *Neuropsychol Rev* 2011;21(2):204-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21544706>
- Zelner I, Koren G. Universal or targeted screening for fetal alcohol exposure: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit* 2009;31(2):170-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19258931>
- Elliott EJ, Payne J, Morris A, Haan E, Bower C. Fetal alcohol syndrome: a prospective national surveillance study. *Arch Dis Child* 2008;93(9):732-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704098>
- Garcia-Algar O, Kulaga V, Gareri J, Koren G, Vall O, Zuccaro P, Pacifici R, Pichini S. Alarming prevalence of fetal alcohol exposure in a Mediterranean city. *Ther Drug Monit* 2008;30(2):249-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367990>
- Hopkins RB, Paradis J, Roshankar T, Bowen J, Tarride JE, Blackhouse G, Lim M, O'Reilly D, Goeree R, Longo CJ. Universal or targeted screening for fetal alcohol exposure: a cost-effectiveness analysis. *J Stud Alcohol Drugs* 2008;69(4):510-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18612566>
- Spohr HL, Steinhausen HC. Fetal alcohol spectrum disorders and their persisting sequelae in adult life. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105(41):693-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19623288>
- Henderson J, Gray R, Brocklehurst P. Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. *BJOG* 2007;114(3):243-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17233797>
- Henderson J, Kesmodel U, Gray R. Systematic review of the fetal effects of prenatal binge-drinking. *J Epidemiol Community Health* 2007;61(12):1069-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18000129>
- May PA, Fiorentino D, Phillip GJ, Kalberg WO, Eugene HH, Robinson LK, Coriale G, Jones KL, Del CM, Tarani L, Romeo M, Kodituwakku PW, Deiana L, Buckley D, Ceccanti M. Epidemiology of FASD in a province in Italy: Prevalence and characteristics of children in a random sample of schools. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30(9):1562-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16930219>
- Zadunayski A, Hicks M, Gibbard B, Godlovitch G. Behind the screen: legal and ethical considerations in neonatal screening for prenatal exposure to alcohol. *Health Law J* 2006;14:105-27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563959>
- Burd L, Klug M, Martsof J. Increased sibling mortality in children with fetal alcohol syndrome. *Addict Biol* 2004;9(2):179-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15223547>
- Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Frias JL. Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: a case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70(4):194-200. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15108246>
- Stokowski LA. Fetal alcohol syndrome: new guidelines for referral and diagnosis. *Adv Neonatal Care* 2004;4(6):324. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15609253>

Weber MK, Floyd RL, Riley EP, Snider DE, Jr. National Task Force on Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Effect: defining the national agenda for fetal alcohol syndrome and other prenatal alcohol-related effects. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-14):9-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Ausschlussgrund A5 (unsystematischer Review)

de SL, Memo L, Pichini S, Tarani L, Vagnarelli F. Fetal alcohol syndrome: new perspectives for an ancient and underestimated problem. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24 Suppl 1:34-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21942588>

Eaton B, Gangluff D, Mengel M. Fetal alcohol spectrum disorders: flying under the radar. *J Ark Med Soc* 2011;107(12):260-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21667684>

Boyce MC. A better future for baby: stemming the tide of fetal alcohol syndrome. *J Fam Pract* 2010;59(6):337-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20544066>

7.4.2 Ausgeschlossene Volltexte Thema Wachstumsauffälligkeiten

Ausschlussgrund A4 (Methodik der Publikation [Fallberichte n<=1], andere Publikation, anderes Thema etc.)

Lumeng JC, Cabral HJ, Gannon K, Heeren T, Frank DA. Pre-natal exposures to cocaine and alcohol and physical growth patterns to age 8 years. *Neurotoxicol Teratol* 2007;29(4):446-57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17412558>

Glass RB, Fernbach SK, Norton KI, Choi PS, Naidich TP. The infant skull: a vault of information. *Radiographics* 2004;24(2):507-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15026597>

Cura MA, Bugnone A, Becker GJ. Midaortic syndrome associated with fetal alcohol syndrome. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13(11):1167-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12427818>

Ausschlussgrund A5 (unsystematischer Review)

Hiratsuka Y, Li G. Alcohol and eye diseases: a review of epidemiologic studies. *J Stud Alcohol* 2001;62(3):397-402. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11414350>

7.4.3 Ausgeschlossene Volltexte Thema faziale Auffälligkeiten

Ausschlussgrund A4 (Methodik der Publikation [Fallberichte n<=1], andere Publikation, anderes Thema etc.)

Braillon A. Practice parameter: evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the American Academy Of Neurology and the Practice Committee Of The Child Neurology Society. *Neurology* 2010;74(13):1079-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20350982>

Vassel J, Rupps R, Krakow D, Puvanachandra N, Gardiner JA, Lazeo SR, Boerkoel CF. Fetal alcohol syndrome: a phenocopy of spondylocarpotarsal synostosis syndrome? *Clin Dysmorphol* 2010;19(4):175-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20717009>

Ausschlussgrund A5 (unsystematischer Review)

Douglas TS, Mutsvangwa TE. A review of facial image analysis for delineation of the facial phenotype associated with fetal alcohol syndrome. *Am J Med Genet A* 2010;152A(2):528-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20101703>

Sant'Anna LB, Tosello DO. Fetal alcohol syndrome and developing craniofacial and dental structures—a review. *Orthod Craniofac Res* 2006;9(4):172-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17101024>

Stromland K. Visual impairment and ocular abnormalities in children with fetal alcohol syndrome. *Addict Biol* 2004;9(2):153-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15223541>

Chaudhuri JD. Unusual clinical features of foetal alcohol syndrome. *J Indian Med Assoc* 2002;100(2):107-8, 110. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12206352>

Ausschlussgrund A6 (Alter der Probanden überwiegend >18 Jahre [mehr als 80%])

Moore ES, Ward RE, Jamison PL, Morris CA, Bader PI, Hall BD. New perspectives on the face in fetal alcohol syndrome: what anthropometry tells us. *Am J Med Genet* 2002;109(4):249-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992478>

Moore ES, Ward RE, Jamison PL, Morris CA, Bader PI, Hall BD. The subtle facial signs of prenatal exposure to alcohol: an anthropometric approach. *J Pediatr* 2001;139(2):215-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11487746>

7.4.4 Ausgeschlossene Volltexte Thema Alkoholkonsum der Mutter

Ausschlussgrund A4 (Methodik der Publikation [Fallberichte n<=1], andere Publikation, anderes Thema etc.)

Petkovic G, Barisic I. FAS prevalence in a sample of urban schoolchildren in Croatia. *Reprod Toxicol* 2010;29(2):237-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19922788>

Ramadoss J, Liao WX, Chen DB, Magness RR. High-throughput caveolar proteomic signature profile for maternal binge alcohol consumption. *Alcohol* 2010;44(7-8):691-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20053519>

Zelner I, Shor S, Gareri J, Lynn H, Roukema H, Lum L, Eisinga K, Nulman I, Koren G. Universal screening for prenatal alcohol exposure: a progress report of a pilot study in the region of Grey Bruce, Ontario. *Ther Drug Monit* 2010;32(3):305-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20445484>

Hughes SC, Chambers CD, Kassem N, Wahlgren DR, Larson S, Riley EP, Hovell MF. Inconsistent report of pre-pregnancy-recognition alcohol use by Latinas. *Matern Child Health J* 2009;13(6):857-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18810616>

Kulaga V, Pragst F, Fulga N, Koren G. Hair analysis of fatty acid ethyl esters in the detection of excessive drinking in the context of fetal alcohol spectrum disorders. *Ther Drug Monit* 2009;31(2):261-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19258930>

Pichini S, Pellegrini M, Gareri J, Koren G, Garcia-Algar O, Vall O, Vagnarelli F, Zuccaro P, Marchei E. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for fatty acid ethyl esters in meconium: assessment of prenatal exposure to alcohol in two European cohorts. *J Pharm Biomed Anal* 2008;48(3):927-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18786798>

Ausschlussgrund A5 (unsystematischer Review)

Committee opinion no. 496: At-risk drinking and alcohol dependence: obstetric and gynecologic implications. *Obstet Gynecol* 2011;118(2 Pt 1):383-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775870>

Frost EA, Gist RS, Adriano E. Drugs, alcohol, pregnancy, and the fetal alcohol syndrome. *Int Anesthesiol Clin* 2011;49(1):119-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239909>

Ornoy A, Ergaz Z. Alcohol abuse in pregnant women: effects on the fetus and newborn, mode of action and maternal treatment. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7(2):364-79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20616979>

Pragst F, Yegles M. Determination of fatty acid ethyl esters (FAEE) and ethyl glucuronide (EtG) in hair: a promising way for retrospective detection of alcohol abuse during pregnancy? *Ther Drug Monit* 2008;30(2):255-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367991>

Ausschlussgrund A7 Publikation vor 2008 (da systematischer Review von Elliot et al. mit Literaturrecherche bis Juli 2008)

Gallot D, de C, I, Boussiron D, Ughetto S, Vendittelli F, Legros FJ, Roszyk L, Llorca PM, Lemery D, Sapin V. Limits of usual biochemical alcohol markers in cord blood at term: a fetal/maternal population-based study. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(4):546-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17439336>

Marcellus L. Is meconium screening appropriate for universal use? Science and ethics say no. *Adv Neonatal Care* 2007;7(4):207-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17700195>

Nagata C, Iwasa S, Shiraki M, Sahashi Y, Shimizu H. Association of maternal fat and alcohol intake with maternal and umbilical hormone levels and birth weight. *Cancer Sci* 2007;98(6):869-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428259>

Traves C, Coll O, Cararach V, Gual A, de Tejada BM, Lopez-Tejero MD. Clinical approach to intestinal maturation in neonates prenatally exposed to alcohol. *Alcohol* 2007;42(5):407-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17341514>

Burd L, Klug MG, Martsof JT, Martsof C, Deal E, Kerbeshian J. A staged screening strategy for prenatal alcohol exposure and maternal risk stratification. *J R Soc Promot Health* 2006;126(2):86-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16562777>

Burns L, Mattick RP, Cooke M. Use of record linkage to examine alcohol use in pregnancy. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30(4):642-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16573582>

Caprara DL, Klein J, Koren G. Diagnosis of fetal alcohol spectrum disorder (FASD): fatty acid ethyl esters and neonatal hair analysis. *Ann Ist Super Sanita* 2006;42(1):39-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16801724>

Gareri J, Klein J, Koren G. Drugs of abuse testing in meconium. *Clin Chim Acta* 2006;366(1-2):101-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413011>

Goransson M, Magnusson A, Heilig M. Identifying hazardous alcohol consumption during pregnancy: implementing a research-based model in real life. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(6):657-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16752255>

Mengel MB, Searight HR, Cook K. Preventing alcohol-exposed pregnancies. *J Am Board Fam Med* 2006;19(5):494-505. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16951299>

Backstrand JR, Goodman AH, Allen LH, Pelto GH. Pulque intake during pregnancy and lactation in rural Mexico: alcohol and child growth from 1 to 57 months. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(12):1626-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15280906>

Chan D, Klein J, Karaskov T, Koren G. Fetal exposure to alcohol as evidenced by fatty acid ethyl esters in meconium in the absence of maternal drinking history in pregnancy. *Ther Drug Monit* 2004;26(5):474-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385828>

Chan D, Caprara D, Blanchette P, Klein J, Koren G. Recent developments in meconium and hair testing methods for the confirmation of gestational exposures to alcohol and tobacco smoke. *Clin Biochem* 2004;37(6):429-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183290>

Kennedy C, Finkelstein N, Hutchins E, Mahoney J. Improving screening for alcohol use during pregnancy: the Massachusetts ASAP program. *Matern Child Health J* 2004;8(3):137-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15503394>

Burd L, Martsof J, Klug MG, O'Connor E, Peterson M. Prenatal alcohol exposure assessment: multiple embedded measures in a prenatal questionnaire. *Neurotoxicol Teratol* 2003;25(6):675-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624966>

Cook JD. Biochemical markers of alcohol use in pregnant women. *Clin Biochem* 2003;36(1):9-19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12554054>

Goransson M, Magnusson A, Bergman H, Rydberg U, Heilig M. Fetus at risk: prevalence of alcohol consumption during pregnancy estimated with a simple screening method in Swedish antenatal clinics. *Addiction* 2003;98(11):1513-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616177>

Moore C, Jones J, Lewis D, Buchi K. Prevalence of fatty acid ethyl esters in meconium specimens. *Clin Chem* 2003;49(1):133-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12507969>

O'Connor MJ, Whaley SE. Alcohol use in pregnant low-income women. *J Stud Alcohol* 2003;64(6):773-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14743939>

Savage C, Wray J, Ritchey PN, Sommers M, Dyehouse J, Fulmer M. Current screening instruments related to alcohol consumption in pregnancy and a proposed alternative method. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2003;32(4):437-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12903693>

Jacobson SW, Chiodo LM, Sokol RJ, Jacobson JL. Validity of maternal report of prenatal alcohol, cocaine, and smoking in relation to neurobehavioral outcome. *Pediatrics* 2002;109(5):815-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11986441>

Backstrand JR, Allen LH, Martinez E, Pelto GH. Maternal consumption of pulque, a traditional central Mexican alcoholic beverage: relationships to infant growth and development. *Public Health Nutr* 2001;4(4):883-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11527512>

Barr HM, Streissguth AP. Identifying maternal self-reported alcohol use associated with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25(2):283-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11236844>

Kaskutas LA, Graves K. Pre-pregnancy drinking: how drink size affects risk assessment. *Addiction* 2001;96(8):1199-209. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11487425>

Moore CM, Lewis D. Fatty acid ethyl esters in meconium: biomarkers for the detection of alcohol exposure in neonates. *Clin Chim Acta* 2001;312(1-2):235-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11706815>

7.4.5 Ausgeschlossene Volltexte Thema ZNS-Auffälligkeiten-funktionell

Ausschlussgrund A1 (andere Erkrankung)

Burden MJ, Westerlund A, Muckle G, Dodge N, Dewailly E, Nelson CA, Jacobson SW, Jacobson JL. The effects of maternal binge drinking during pregnancy on neural correlates of response inhibition and memory in childhood. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35(1):69-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20958332>

Ausschlussgrund A2 (Studien an Tieren/in vitro)

Chiodo LM, Janisse J, Janey-Black V, Sokol RJ, Hannigan JH. A metric of maternal prenatal risk drinking predicts neurobehavioral outcomes in preschool children. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33(4):634-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19183137>

Ausschlussgrund A3 (anderes Thema [nicht Diagnose oder Screening des FA])

May PA, Gossage JP, Marais AS, Hendricks LS, Snell CL, Tabachnick BG, Stellavato C, Buckley DG, Brooke LE, Viljoen DL. Maternal risk factors for fetal alcohol syndrome and partial fetal alcohol syndrome in South Africa: a third study.

Alcohol Clin Exp Res 2008;32(5):738-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18336634>

McFarlane A, Rajani H. Rural FASD diagnostic services model: Lakeland Centre for fetal alcohol spectrum disorder. *Can J Clin Pharmacol* 2007;14(3):e301-e306.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18025547>

Hepper PG, Dornan JC, Little JF. Maternal alcohol consumption during pregnancy may delay the development of spontaneous fetal startle behaviour. *Physiol Behav* 2005;83(5):711-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15639155>

Jacobson SW, Jacobson JL, Sokol RJ, Chiodo LM, Corobana R. Maternal age, alcohol abuse history, and quality of parenting as moderators of the effects of prenatal alcohol exposure on 7.5-year intellectual function. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28(11):1732-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15547461>

Benoit T, Bowes C, Bowman N, Cantin D, Chudley A, Crolley D, Livingston A, Longstaffe S, Marles S, Miller C, Millar M, Penko M, Prasad C, Riguidel J, Wincott L. Telemedicine diagnosis for fetal alcohol syndrome — The Manitoba experience. *Paediatr Child Health* 2002;7(3):147-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20046287>

Little JF, Hepper PG, Dornan JC. Maternal alcohol consumption during pregnancy and fetal startle behaviour. *Physiol Behav* 2002;76(4-5):691-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12127010>

Coggins TE, Timler GR, Olswang LB. A state of double jeopardy: impact of prenatal alcohol exposure and adverse environments on the social communicative abilities of school-age children with fetal alcohol spectrum disorder. *Lang Speech Hear Serv Sch* 2007;38(2):117-27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428958>

Ausschlussgrund A4 (Methodik der Publikation [Fallberichte n<=1], andere Publikation, anderes Thema etc.)

Domellof E, Fagard J, Jacquet AY, Ronnqvist L. Goal-directed arm movements in children with fetal alcohol syndrome: a kinematic approach. *Eur J Neurol* 2011;18(2):312-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20629717>

Salmon A, Clarren SK. Developing effective, culturally appropriate avenues to FASD diagnosis and prevention in northern Canada. *Int J Circumpolar Health* 2011;70(4):428-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21878184>

Simmons RW, Madra NJ, Levy SS, Riley EP, Mattson SN. Co-regulation of movement speed and accuracy by children with heavy prenatal alcohol exposure. *Percept Mot Skills* 2011;112(1):172-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21466090>

Wozniak JR, Muetzel RL. What does diffusion tensor imaging reveal about the brain and cognition in fetal alcohol spectrum disorders? *Neuropsychol Rev* 2011;21(2):133-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21347880>

de BM, Kritzinger A, Zsilavec U. Young children with fetal alcohol spectrum disorder--communication profiles. *S Afr J Commun Disord* 2010;57:33-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21329264>

Fernandez-Mayoralas DM, Fernandez-Jaen A, Munoz-Jareno N, Calleja PB, rroyo-Gonzalez R. Fetal alcohol syndrome, Tourette syndrome, and hyperactivity in nine adopted children. *Pediatr Neurol* 2010;43(2):110-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610121>

Mattson SN, Foroud T, Sowell ER, Jones KL, Coles CD, Fagerlund A, utti-Ramo I, May PA, Adnams CM, Konovalova V, Wetherill L, Arenson AD, Barnett WK, Riley EP. Collaborative initiative on fetal alcohol spectrum disorders: methodology of clinical projects. *Alcohol* 2010;44(7-8):635-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20036488>

Robert M, Carceller A, Domken V, Ramos F, Dobrescu O, Simard MN, Gosselin J. Physical and neurodevelopmental evaluation of children adopted from Eastern Europe. *Can J Clin Pharmacol* 2009;16(3):e432-e440. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19926894>

Spadoni AD, Bazinet AD, Fryer SL, Tapert SF, Mattson SN, Riley EP. BOLD response during spatial working memory in youth with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33(12):2067-76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19740135>

Peadon E, Fremantle E, Bower C, Elliott EJ. International survey of diagnostic services for children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *BMC Pediatr* 2008;8:12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18412975>

Fagerlund A, Heikkinen S, utti-Ramo I, Korkman M, Timonen M, Kuusi T, Riley EP, Lundbom N. Brain metabolic alterations in adolescents and young adults with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30(12):2097-104. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17117975>

Weiss M, Cronk CE, Mahkorn S, Glysch R, Zirbel S. The Wisconsin Fetal Alcohol Syndrome Screening Project. *WMJ* 2004;103(5):53-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15553566>

Burd L, Martsolf JT, Klug MG, Kerbeshian J. Diagnosis of FAS: a comparison of the Fetal Alcohol Syndrome Diagnostic Checklist and the Institute of Medicine Criteria for Fetal Alcohol Syndrome. *Neurotoxicol Teratol* 2003;25(6):719-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624971>

Poitra BA, Marion S, Dionne M, Wilkie E, Dauphinais P, Wilkie-Pepion M, Martsolf JT, Klug MG, Burd L. A school-based screening program for fetal alcohol syndrome. *Neurotoxicol Teratol* 2003;25(6):725-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624972>

Roccella M, Testa D. Fetal alcohol syndrome in developmental age. Neuropsychiatric aspects. *Minerva Pediatr* 2003;55(1):63-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660628>

Bhatara VS, Lovrein F, Kirkeby J, Swayze V, Unruh E, Johnson V. Brain function in fetal alcohol syndrome assessed by single photon emission computed tomography. *S D J Med* 2002;55(2):59-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11865707>

Ausschlussgrund A5 (unsystematischer Review)

Coles CD, Li Z. Functional neuroimaging in the examination of effects of prenatal alcohol exposure. *Neuropsychol Rev* 2011;21(2):119-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21484401>

Jacobson SW, Stanton ME, Dodge NC, Pienaar M, Fuller DS, Molteno CD, Meintjes EM, Hoyme HE, Robinson LK, Khaole N, Jacobson JL. Impaired delay and trace eyeblink conditioning in school-age children with fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35(2):250-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073484>

Kully-Martens K, Denys K, Treit S, Tamana S, Rasmussen C. A Review of Social Skills Deficits in Individuals with Fetal Alcohol Spectrum Disorders and Prenatal Alcohol Exposure: Profiles, Mechanisms, and Interventions. *Alcohol Clin Exp Res* 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22017360>

Mattson SN, Crocker N, Nguyen TT. Fetal alcohol spectrum disorders: neuropsychological and behavioral features. *Neuropsychol Rev* 2011;21(2):81-101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21503685>

Reynolds JN, Weinberg J, Clarren S, Beaulieu C, Rasmussen C, Kobor M, Dube MP, Goldowitz D. Fetal alcohol spectrum disorders: gene-environment interactions, predictive biomarkers, and the relationship between structural alterations in the brain and functional outcomes. *Semin Pediatr Neurol* 2011;18(1):49-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21575841>

Riley EP, Infante MA, Warren KR. Fetal alcohol spectrum disorders: an overview. *Neuropsychol Rev* 2011;21(2):73-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21499711>

Schaefer GB, Deere D. Recognition, diagnosis and treatment of fetal alcohol syndrome. *J Ark Med Soc* 2011;108(2):38-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21902001>

Goodlett CR. Fetal alcohol spectrum disorders: new perspectives on diagnosis and intervention. *Alcohol* 2010;44(7-8):579-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21112470>

Ismail S, Buckley S, Budacki R, Jabbar A, Gallicano GI. Screening, diagnosing and prevention of fetal alcohol syndrome: is this syndrome treatable? *Dev Neurosci* 2010;32(2):91-100. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20551645>

Peadon E, Elliott EJ. Distinguishing between attention-deficit hyperactivity and fetal alcohol spectrum disorders in children: clinical guidelines. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:509-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20856914>

Benz J, Rasmussen C, Andrew G. Diagnosing fetal alcohol spectrum disorder: History, challenges and future directions. *Paediatr Child Health* 2009;14(4):231-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357921>

Bruce BB, Biousse V, Dean AL, Newman NJ. Neurologic and ophthalmic manifestations of fetal alcohol syndrome. *Rev Neurol Dis* 2009;6(1):13-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19367219>

- Guerra C, Bazinet A, Riley EP. Foetal Alcohol Spectrum Disorders and alterations in brain and behaviour. *Alcohol Alcohol* 2009;44(2):108-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19147799>
- Kodituwakku PW. Neurocognitive profile in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Dev Disabil Res Rev* 2009;15(3):218-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19731385>
- Manji S, Pei J, Loomes C, Rasmussen C. A review of the verbal and visual memory impairments in children with foetal alcohol spectrum disorders. *Dev Neurorehabil* 2009;12(4):239-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19842823>
- Norman AL, Crocker N, Mattson SN, Riley EP. Neuroimaging and fetal alcohol spectrum disorders. *Dev Disabil Res Rev* 2009;15(3):209-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19731391>
- Jirikowic T, Kartin D, Olson HC. Children with fetal alcohol spectrum disorders: a descriptive profile of adaptive function. *Can J Occup Ther* 2008;75(4):238-48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18975670>
- Medina AE, Krahe TE. Neocortical plasticity deficits in fetal alcohol spectrum disorders: lessons from barrel and visual cortex. *J Neurosci Res* 2008;86(2):256-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671993>
- Miki T, Yokoyama T, Sumitani K, Kusaka T, Warita K, Matsumoto Y, Wang ZY, Wilce PA, Bedi KS, Itoh S, Takeuchi Y. Ethanol neurotoxicity and dentate gyrus development. *Congenit Anom (Kyoto)* 2008;48(3):110-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18778455>
- Nash K, Sheard E, Rovet J, Koren G. Understanding fetal alcohol spectrum disorders (FASDs): toward identification of a behavioural phenotype. *ScientificWorldJournal* 2008;8:873-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18836653>
- Nayak RB, Murthy P. Fetal alcohol spectrum disorder. *Indian Pediatr* 2008;45(12):977-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19129565>
- Rasmussen C, Andrew G, Zwaigenbaum L, Tough S. Neurobehavioural outcomes of children with fetal alcohol spectrum disorders: A Canadian perspective. *Paediatr Child Health* 2008;13(3):185-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252695>
- Atchison BJ. Sensory modulation disorders among children with a history of trauma: a frame of reference for speech-language pathologists. *Lang Speech Hear Serv Sch* 2007;38(2):109-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428957>
- Calhoun F, Warren K. Fetal alcohol syndrome: historical perspectives. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31(2):168-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17224346>
- Caprara DL, Nash K, Greenbaum R, Rovet J, Koren G. Novel approaches to the diagnosis of fetal alcohol spectrum disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31(2):254-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16934870>
- Green JH. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: understanding the effects of prenatal alcohol exposure and supporting students. *J Sch Health* 2007;77(3):103-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17302851>

- Kodituwakku PW. Defining the behavioral phenotype in children with fetal alcohol spectrum disorders: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31(2):192-201. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16930704>
- Manning MA, Eugene HH. Fetal alcohol spectrum disorders: a practical clinical approach to diagnosis. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31(2):230-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962173>
- Niccols A. Fetal alcohol syndrome and the developing socio-emotional brain. *Brain Cogn* 2007;65(1):135-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17669569>
- Spadoni AD, McGee CL, Fryer SL, Riley EP. Neuroimaging and fetal alcohol spectrum disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31(2):239-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17097730>
- Bonthius DJ, Olson HC, Thomas JD. Proceedings of the 2006 annual meeting of the Fetal Alcohol Spectrum Disorders Study Group. *Alcohol* 2006;40(1):61-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17157721>
- McGee CL, Riley EP. Brain imaging and fetal alcohol spectrum disorders. *Ann Ist Super Sanita* 2006;42(1):46-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16801725>
- Toga AW, Thompson PM, Sowell ER. Mapping brain maturation. *Trends Neurosci* 2006;29(3):148-59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16472876>
- Bertrand J, Floyd LL, Weber MK. Guidelines for identifying and referring persons with fetal alcohol syndrome. *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-11):1-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16251866>
- Cone-Wesson B. Prenatal alcohol and cocaine exposure: influences on cognition, speech, language, and hearing. *J Commun Disord* 2005;38(4):279-302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15862811>
- Davies JK, Bledsoe JM. Prenatal alcohol and drug exposures in adoption. *Pediatr Clin North Am* 2005;52(5):1369-93, vii. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16154468>
- Rasmussen C. Executive functioning and working memory in fetal alcohol spectrum disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29(8):1359-67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16131842>
- Riley EP, McGee CL. Fetal alcohol spectrum disorders: an overview with emphasis on changes in brain and behaviour. *Exp Biol Med (Maywood)* 2005;230(6):357-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15956765>
- Spampinato MV, Castillo M, Rojas R, Palacios E, Frascheri L, Descartes F. Magnetic resonance imaging findings in substance abuse: alcohol and alcoholism and syndromes associated with alcohol abuse. *Top Magn Reson Imaging* 2005;16(3):223-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16340646>
- Zhang X, Sliwowska JH, Weinberg J. Prenatal alcohol exposure and fetal programming: effects on neuroendocrine and immune function. *Exp Biol Med (Maywood)* 2005;230(6):376-88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15956767>

O'Leary CM. Fetal alcohol syndrome: diagnosis, epidemiology, and developmental outcomes. *J Paediatr Child Health* 2004;40(1-2):2-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14717994>

Riley EP, McGee CL, Sowell ER. Teratogenic effects of alcohol: a decade of brain imaging. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;127C(1):35-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15095470>

Diagnosis of fetal alcohol syndrome (fas). *Can Child Adolesc Psychiatr Rev* 2003;12(3):81-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19030530>

Burd L, Cotsonas-Hassler TM, Martsof JT, Kerbeshian J. Recognition and management of fetal alcohol syndrome. *Neurotoxicol Teratol* 2003;25(6):681-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624967>

KD OM, Storoz L. Fetal alcohol spectrum disorder and ADHD: diagnostic implications and therapeutic consequences. *Expert Rev Neurother* 2003;3(4):477-89. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19810932>

Riley EP, Mattson SN, Li TK, Jacobson SW, Coles CD, Kodituwakku PW, Adnams CM, Korkman MI. Neurobehavioral consequences of prenatal alcohol exposure: an international perspective. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(2):362-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12605086>

Fetal alcohol syndrome. *Paediatr Child Health* 2002;7(3):161-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20046289>

Costa LG, Guizzetti M, Burry M, Oberdoerster J. Developmental neurotoxicity: do similar phenotypes indicate a common mode of action? A comparison of fetal alcohol syndrome, toluene embryopathy and maternal phenylketonuria. *Toxicol Lett* 2002;127(1-3):197-205. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12052659>

O'Malley KD, Nanson J. Clinical implications of a link between fetal alcohol spectrum disorder and attention-deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry* 2002;47(4):349-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12025433>

Thackray H, Tiffit C. Fetal alcohol syndrome. *Pediatr Rev* 2001;22(2):47-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157101>

Ausschlussgrund A6 (Alter der Probanden überwiegend >18 Jahre [mehr als 80%])

Coles CD, Lynch ME, Kable JA, Johnson KC, Goldstein FC. Verbal and nonverbal memory in adults prenatally exposed to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34(5):897-906. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20201929>

Li L, Coles CD, Lynch ME, Hu X. Voxelwise and skeleton-based region of interest analysis of fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorders in young adults. *Hum Brain Mapp* 2009;30(10):3265-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19278010>

Santhanam P, Li Z, Hu X, Lynch ME, Coles CD. Effects of prenatal alcohol exposure on brain activation during an arithmetic task: an fMRI study. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33(11):1901-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19673738>

Chudley AE, Kilgour AR, Cranston M, Edwards M. Challenges of diagnosis in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorder in the adult. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007;145C(3):261-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17640043>

Ma X, Coles CD, Lynch ME, Laconte SM, Zurkiya O, Wang D, Hu X. Evaluation of corpus callosum anisotropy in young adults with fetal alcohol syndrome according to diffusion tensor imaging. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29(7):1214-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16046877>

7.4.6 Ausgeschlossene Volltexte Thema ZNS-Auffälligkeiten-strukturell

Ausschlussgrund A6 (Alter der Probanden überwiegend >18 Jahre [mehr als 80%])

Bookstein FL, Streissguth AP, Sampson PD, Connor PD, Barr HM. Corpus callosum shape and neuropsychological deficits in adult males with heavy fetal alcohol exposure. *Neuroimage* 2002;15(1):233-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11771992>

Bookstein FL, Sampson PD, Connor PD, Streissguth AP. Midline corpus callosum is a neuroanatomical focus of fetal alcohol damage. *Anat Rec* 2002;269(3):162-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124903>

Bookstein FL, Sampson PD, Streissguth AP, Connor PD. Geometric morphometrics of corpus callosum and subcortical structures in the fetal-alcohol-affected brain. *Teratology* 2001;64(1):4-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11410908>

7.5 Recherche zur Diagnostik des FAS

7.5.1 Recherchestrategie in Pubmed am 31. Oktober 2011

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#6	#1 AND #4 Limits: English, German, Publication Date from 2001	1363
#5	#1 AND #4	3480
#4	#2 OR #3	7693746
#3	(developmental AND (defect OR defects OR abnormality OR abnormalities OR anomaly OR anomalies)) OR deficits OR growth deficiency OR facial phenotype OR ("central nervous system" AND (damage OR dysfunction)) OR ((cognitive OR communication OR behavioral) AND (difficulties OR disabilities)) OR adverse life outcomes OR mental health concerns OR ((fluency OR articulation) AND abilities) (Details: (developmental[All Fields] AND (defect[All Fields] OR ("abnormalities"[Subheading] OR "abnormalities"[All	234689

	Fields] OR "defects"[All Fields]) OR abnormality[All Fields] OR ("abnormalities"[Subheading] OR "abnormalities"[All Fields] OR "congenital abnormalities"[MeSH Terms] OR ("congenital"[All Fields] AND "abnormalities"[All Fields]) OR "congenital abnormalities"[All Fields]) OR anomaly[All Fields] OR ("abnormalities"[Subheading] OR "abnormalities"[All Fields] OR "anomalies"[All Fields])) OR deficits[All Fields] OR (("growth and development"[Subheading] OR ("growth"[All Fields] AND "development"[All Fields]) OR "growth and development"[All Fields] OR "growth"[All Fields] OR "growth"[MeSH Terms]) AND ("deficiency"[Subheading] OR "deficiency"[All Fields])) OR (("face"[MeSH Terms] OR "face"[All Fields] OR "facial"[All Fields]) AND ("phenotype"[MeSH Terms] OR "phenotype"[All Fields])) OR ("central nervous system"[All Fields] AND (damage[All Fields] OR ("physiopathology"[Subheading] OR "physiopathology"[All Fields] OR "dysfunction"[All Fields]))) OR ((cognitive[All Fields] OR ("communication"[MeSH Terms] OR "communication"[All Fields]) OR ("behavior"[MeSH Terms] OR "behavior"[All Fields] OR "behavioral"[All Fields])) AND (difficulties[All Fields] OR disabilities[All Fields])) OR (adverse[All Fields] AND ("life"[MeSH Terms] OR "life"[All Fields]) AND outcomes[All Fields]) OR (("mental health"[MeSH Terms] OR ("mental"[All Fields] AND "health"[All Fields]) OR "mental health"[All Fields]) AND concerns[All Fields]) OR ((fluency[All Fields] OR ("joints"[MeSH Terms] OR "joints"[All Fields]) OR "articulation"[All Fields])) AND ("aptitude"[MeSH Terms] OR "aptitude"[All Fields] OR "abilities"[All Fields]))	
#2	diagnostic OR diagnosis OR diagnoses OR screening ("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnostic"[All Fields]) OR ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]) OR ("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnoses"[All Fields]) OR ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields])	7587987
#1	fetal alcohol syndrome OR fetal alcohol related deficit OR fetal alcohol spectrum disorders OR FASD OR (alcohol AND embryopathy) OR fetal alcohol effects (Details: ("foetal alcohol syndrome"[All Fields] OR "fetal alcohol syndrome"[MeSH Terms] OR ("fetal"[All Fields] AND "alcohol"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "fetal alcohol syndrome"[All Fields]) OR (("fetus"[MeSH Terms] OR "fetus"[All Fields] OR "fetal"[All Fields]) AND ("ethanol"[MeSH Terms] OR "ethanol"[All Fields] OR "alcohol"[All Fields] OR "alcohols"[MeSH Terms] OR "alcohols"[All Fields]) AND related[All Fields] AND ("malnutrition"[MeSH Terms] OR "malnutrition"[All Fields] OR "deficit"[All Fields])) OR (("fetus"[MeSH Terms] OR "fetus"[All Fields] OR "fetal"[All Fields]) AND	5953

	(("ethanol"[MeSH Terms] OR "ethanol"[All Fields] OR "alcohol"[All Fields] OR "alcohols"[MeSH Terms] OR "alcohols"[All Fields]) AND ("Spectrum"[Journal] OR "spectrum"[All Fields]) AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields] OR "disorders"[All Fields])) OR FASD[All Fields] OR (("ethanol"[MeSH Terms] OR "ethanol"[All Fields] OR "alcohol"[All Fields] OR "alcohols"[MeSH Terms] OR "alcohols"[All Fields]) AND ("fetal diseases"[MeSH Terms] OR ("fetal"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "fetal diseases"[All Fields] OR "embryopathy"[All Fields])) OR ("fetal alcohol syndrome"[MeSH Terms] OR ("fetal"[All Fields] AND "alcohol"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "fetal alcohol syndrome"[All Fields] OR ("fetal"[All Fields] AND "alcohol"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "fetal alcohol effects"[All Fields])	
--	--	--

7.5.2 Recherchestrategie in Cochrane Library am 31. Oktober 2011

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#3	#1 AND #2 from 2001 to 2011	20
#2	(developmental AND (defect OR defects OR abnormality OR abnormalities OR anomaly OR anomalies)) OR deficits OR growth deficiency OR facial phenotype OR ("central nervous system" AND (damage OR dysfunction)) OR ((cognitive OR communication OR behavioral) AND (difficulties OR disabilities)) OR adverse life outcomes OR mental health concerns OR ((fluency OR articulation) AND abilities) in Title, Abstract or Keywords or diagnostic OR diagnosis OR diagnoses OR screening in Title, Abstract or Keywords	85863
#1	fetal alcohol syndrome OR fetal alcohol related deficit OR fetal alcohol spectrum disorders OR FASD OR (alcohol AND embryopathy) OR fetal alcohol effects in Title, Abstract or Keywords	46

- Cochrane Database of Systematic Reviews (3)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (1)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (14)
- Cochrane Methodology Register (0)
- Health Technology Assessment Database (1)
- NHS Economic Evaluation Database (1)

Anzahl der Treffer insgesamt: 20

7.6 Recherche zur Epidemiologie des FAS

Als Recherchevokabular wurden folgende Begriffe verwendet:

- fetal alcohol syndrome, fetal alcohol related deficit, fetal alcohol spectrum disorders, FAS, FASD, embryopathy, fetal alcohol effects
- epidemiology, incidence, frequency, prevalence, occurrence, statistics

Die Suche umfasst den Zeitraum vom 01. Januar 2001 bis zum 12. Oktober 2011 und Dokumente in deutscher und englischer Sprache. Die Suche wurde in folgenden Recherchequellen durchgeführt:

- Literaturdatenbank Medline über <http://www.pubmed.org>
- The Cochrane Library über <http://www.thecochranelibrary.com>

Ausschlusskriterien:

A1: anderes Thema/andere Erkrankung

A2: Tiere/in vitro

A3: keine echten Studien z.B. Leserbriefe etc.

A4: anderes Land als Länder Europas, USA und Canada

Recherchestrategie in PubMed am 12. Oktober 2011

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#4	#1 AND #2 Limits: English, German, Publication Date from 2001	1914
#3	#1 AND #2	3123
#2	epidemiology OR incidence OR frequency OR prevalence OR occurrence OR statistics (Details: ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms]) OR ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "incidence"[All Fields] OR "incidence"[MeSH Terms]) OR ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "frequency"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms] OR "frequency"[All Fields]) OR ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "prevalence"[All Fields] OR "prevalence"[MeSH Terms]) OR ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "occurrence"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms] OR "occurrence"[All Fields])	2701325

	OR ("Statistics (Ber)"[Journal] OR "statistics"[All Fields]))	
#1	fetal alcohol syndrome OR fetal alcohol related deficit OR fetal alcohol spectrum disorders OR FAS OR FASD OR (alcohol AND embryopathy) OR fetal alcohol effects (Details: ("foetal alcohol syndrome"[All Fields] OR "fetal alcohol syndrome"[MeSH Terms] OR ("fetal"[All Fields] AND "alcohol"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "fetal alcohol syndrome"[All Fields]) OR (("fetus"[MeSH Terms] OR "fetus"[All Fields] OR "fetal"[All Fields]) AND ("ethanol"[MeSH Terms] OR "ethanol"[All Fields] OR "alcohol"[All Fields] OR "alcohols"[MeSH Terms] OR "alcohols"[All Fields]) AND related[All Fields] AND ("malnutrition"[MeSH Terms] OR "malnutrition"[All Fields] OR "deficit"[All Fields])) OR (("fetus"[MeSH Terms] OR "fetus"[All Fields] OR "fetal"[All Fields]) AND ("ethanol"[MeSH Terms] OR "ethanol"[All Fields] OR "alcohol"[All Fields] OR "alcohols"[MeSH Terms] OR "alcohols"[All Fields]) AND ("Spectrum"[Journal] OR "spectrum"[All Fields]) AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields] OR "disorders"[All Fields])) OR ("fas"[All Fields]) OR FASD[All Fields] OR (("ethanol"[MeSH Terms] OR "ethanol"[All Fields] OR "alcohol"[All Fields] OR "alcohols"[MeSH Terms] OR "alcohols"[All Fields]) AND ("fetal diseases"[MeSH Terms] OR ("fetal"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "fetal diseases"[All Fields] OR "embryopathy"[All Fields])) OR ("fetal alcohol syndrome"[MeSH Terms] OR ("fetal"[All Fields] AND "alcohol"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "fetal alcohol syndrome"[All Fields] OR ("fetal"[All Fields] AND "alcohol"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "fetal alcohol effects"[All Fields]))	27344

Anzahl der Treffer insgesamt: 1914

Davon als potentiell relevant eingestuft: 450

7.6.1 Recherchestrategie in Cochrane Library am 12. Oktober 2011

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#1	(fetal alcohol syndrome OR fetal alcohol related deficit OR fetal alcohol spectrum disorders OR FAS OR FASD OR (alcohol AND embryopathy) OR fetal alcohol effects):ti,ab,kw and (epidemiology OR incidence OR frequency OR prevalence OR occurrence OR	35

	statistics):ti,ab,kw, from 2001 to 2011	
--	---	--

- Cochrane Database of Systematic Reviews (1)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (0)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (34)
- Cochrane Methodology Register (0)
- Health Technology Assessment Database (0)
- NHS Economic Evaluation Database (0)

Anzahl der Treffer insgesamt: 35

Davon gegenüber der Pubmed-Recherche neu: 5

Davon relevant: 0

7.7 Recherchen zu Risikofaktoren des FAS

Zu Risikofaktoren des FAS wurden vom Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) 2 Recherchen durchgeführt, am 19. Oktober und am 9. Dezember 2011. Die 2. Recherche wurde auf Nachfrage zur Spezifizierung des Zusammenhangs zwischen dem Zeitpunkt einer Alkoholexposition in der Schwangerschaft und dem Auftreten einer fetalen Schädigung durchgeführt.

7.7.1 Recherche vom 19. Oktober 2011

Als Recherchevokabular wurden folgende Begriffe verwendet:

- risk
- alcohol
- pregnancy

Die Suche umfasst den Zeitraum vom 01. Januar 2001 bis zum 19. Oktober 2011 und Dokumente in deutscher und englischer Sprache.

Die Suche wurde in folgenden Recherchequellen durchgeführt:

- Literaturdatenbank Medline über <http://www.pubmed.org>
- The Cochrane Libraray über <http://www.thecochranelibrary.com>

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt

A1: anderes Thema/andere Erkrankung

A2: Tiere/in vitro

A3: keine echten Studien z.B. Leserbriefe etc.

A4: anderes Land als Länder Europas, USA und Canada

Recherchestrategie in PubMed am 19. Oktober 2011

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#2	#1 Limits: English, German, Publication Date from 2001	1864
#1	risk AND alcohol AND pregnancy (Details: ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]) AND ("ethanol"[MeSH Terms] OR "ethanol"[All Fields] OR "alcohol"[All Fields] OR "alcohols"[MeSH Terms] OR "alcohols"[All Fields]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields]))	3796

Anzahl der Treffer: 1864

Davon relevant: 298

Recherchestrategie in Cochrane Library am 19. Oktober 2011

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#1	(risk AND alcohol and pregnancy):ti,ab,kw from 2001 to 2011	43

Cochrane Database of Systematic Reviews (9)

Database of Abstracts of Reviews of Effects (0)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (31)

Cochrane Methodology Register (1)

Health Technology Assessment Database (1)

NHS Economic Evaluation Database (1)

Anzahl der Treffer: 43

Davon neu: 8

Davon relevant: 1

7.7.2 Recherche vom 9. Dezember 2011

Am 09. Dezember 2011 erfolgte eine erneute Recherche mit folgendem Vokabular, mit dem Ziel, zusätzliche Dokumente zu identifizieren in Bezug auf die Risikofaktoren für die Entwicklung eines FAS.

- early pregnancy, late pregnancy
- fetal alcohol syndrome, fetal alcohol related deficit, fetal alcohol spectrum disorders, FASD, FAS, alcohol embryopathy, fetal alcohol effects

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt

A1: anderes Thema/andere Erkrankung

A2: Tiere/in vitro

A3: keine echten Studien z.B. Leserbriefe etc.

A4: anderes Land als Länder Europas, USA und Canada

Recherchestrategie in PubMed am 9. Dezember 2011

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#4	#3 Limits: English, German, Publication Date from 2001	303
#3	#2 NOT #1	580
#2	(late Or early) And pregnancy AND (fetal alcohol syndrome OR fetal alcohol related deficit OR fetal alcohol spectrum disorders OR FASD OR FAS OR (alcohol AND embryopathy) OR fetal alcohol effects)	785
#1	risk AND alcohol AND pregnancy (Details: ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]) AND ("ethanol"[MeSH Terms] OR "ethanol"[All Fields] OR "alcohol"[All Fields] OR "alcohols"[MeSH Terms] OR "alcohols"[All Fields]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields]))	3818

Anzahl der Treffer: 303

Davon relevant: 71

Recherchestrategie in Cochrane Library am 9. Dezember 2011

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#4	#3 from 2001 to 2011	2
#3	#2 NOT #1	4
#2	(late pregnancy OR early pregnancy):ti,ab,kw and (fetal alcohol syndrome OR fetal alcohol related deficit OR fetal alcohol spectrum disorders OR FASD OR FAS OR (alcohol AND embryopathy) OR fetal alcohol effects):ti,ab,kw	7
#1	(risk):ti,ab,kw and (alcohol):ti,ab,kw and (pregnancy):ti,ab,kw	65

- Cochrane Database of Systematic Reviews (0)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (0)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (2)
- Cochrane Methodology Register (0)
- Health Technology Assessment Database (0)
- NHS Economic Evaluation Database (0)

Anzahl der Treffer: 2

Davon neu: 1

Davon relevant: 0

7.8 Evidenzklassifikationssystem nach Oxford (March 2009)

Level 1A	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	1a SR (with homogeneity*) of RCTs SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR† validated in different populations SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
Level 1b	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Individual RCT (with narrow Confidence Interval‡) Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR† validated in a single population Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDR† tested within one clinical centre Prospective cohort study with good follow-up**** Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
Level 1c	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	All or none§ All or none case series Absolute SpPins and SnNouts†† All or none case-series Absolute better-value or worse-value analyses ††††
Level 2a	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	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
Level 2b	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% followup) Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR† or validated on split sample §§§ only Exploratory** cohort study with good††† reference standards; CDR† after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases 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 sensitivity analyses
Level 2c	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	"Outcomes" Research; Ecological studies "Outcomes" Research Ecological studies Audit or outcomes research
Level 3a	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis	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

	Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	
Level 3b	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	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.
Level 4	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Case-series (and poor quality cohort and casecontrol studies§§) Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***) Case-control study, poor or nonindependent reference standard Case-series or superseded reference standards Analysis with no sensitivity analysis
Level 5	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	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"

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.)
‡	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 nonexposed 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.
‡‡	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).

Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009)
(for definitions of terms used see glossary at <http://www.cebm.net/?o=1116>)

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.