Foetaal alcohol syndroom (FAS) en Foetaal alcohol spectrum stoornis (FASD)

Samenvatting n.a.v. referaat 20-04-2020
AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC
Gwen Kwak AIOS AVG, Judith van Vonderen AIOS AVG, Lisa van den Bersselaar ANIOS KG

Introductie

Het foetaal alcohol syndroom (FAS) werd voor het eerst beschreven in 1973 als "een specifiek cluster van aangeboren afwijkingen en ontwikkelingsachterstand ten gevolge van alcohol gebruik tijdens de zwangerschap".[1] Foetal alcohol spectrum disorder (FASD) is een paraplu term die later is geïntroduceerd. FAS is het meest ernstige beeld van het spectrum dat ontstaat door het teratogene effect van alcohol op de foetus. De schadelijke effecten van alcohol kunnen leiden tot specifieke faciale kenmerken, achterblijvende groei, microcefalie, gedragsproblemen en neurocognitieve beperkingen waaronder een verlaagd IQ. Daarnaast zijn er verschillende andere congenitale afwijkingen mogelijk.[2] FASD heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven van mensen met FASD, maar ook op hun familie en andere mensen om hun heen.[3]
De verschillende diagnosen onder de paraplu van FASD, zijn onder andere [4,5]:

- FAS met bewezen maternaal alcoholgebruik
- FAS zonder bewezen maternaal alcoholgebruik
- PFAS, partieel FAS met bewezen maternale alcoholgebruik
- PFAS, partieel FAS zonder bewezen maternale alcoholgebruik
- ARND, alcohol related neurodevelopmental disorders
- ARBD, alcohol related birth defects
- ND-PAE, neurobehavioral disorder associated with prenatal alcohol exposure (DSM-5) [6]

ND-PAE is geen officiële diagnose in de DSM-5, "het is een experimentele conditie, die nog nader onderzocht moet worden". ND-PAE criteria omschrijven, net als ARND criteria, het neuropsychologische fenotype, maar zijn niet identiek. De toekomst zal uitwijzen in hoeverre de beide diagnoses naast elkaar kunnen blijven bestaan.[4,6,7]

Prevalentie

Er zijn helaas nog geen betrouwbare prevalenties van FASD in Nederland beschikbaar, mede doordat de diagnose FASD niet centraal wordt geregistreerd. Daarnaast wordt FASD nog lang niet altijd herkend. De schatting van de FAS prevalentie in Europa is 3,74 per 1000 levendgeborenen en de schatting van de FAS prevalentie wereldwijd is 1,46 per 1000 levendgeborenen.[3,8,9]
Uit een onderzoek van TNO (2015) in Nederland blijkt dat 8,9% van de zwangere vrouwen alcohol gebruiken. 80,5% van deze groep zwangere vrouwen, drinkt 1-2 glazen alcohol per gelegenheid en 0,8% drinkt 4 of meer glazen alcohol per gelegenheid. Uit dit onderzoek komt ook naar voren dat het grootste deel van de zwangere vrouwen die alcohol drinken, hoogopgeleid is.[3,10]

Diagnostiek

FASD diagnostiek is niet makkelijk, er is geen uniforme richtlijn. Wereldwijd bestaan er meerdere, verschillende richtlijnen voor het stellen van de diagnose FAS/FASD. Deze richtlijnen lijken op elkaar, maar zijn net anders qua diagnostische criteria en omschrijving van de definities. Nederland heeft geen eigen FASD richtlijn. De aanbeveling die voortkomt uit de "Kennissynthese FASD" van de universiteit van Maastricht (2017) is dat Nederland een eigen multidisciplinaire richtlijn ontwikkelt op basis van een kritische beschouwing van de bestaande richtlijnen. Op dit moment gebruiken de FASD poli's in Nederland de 4-Digit Code van Susan Astley uit 2004. [3,11,12]
Het is van belang dat, voordat de diagnose FASD gesteld kan worden, differentiaal diagnostisch gezien andere genetische afwijkingen/syndromen worden uitgesloten.[3]
Verder is het zeer wenselijk dat de diagnose FASD op een jonge leeftijd (< 6 jaar) wordt gesteld. Er kan dan vroeg gestart worden met de juiste interventies, zodat secundaire problematiek in de ontwikkeling van het kind kan worden voorkomen. Vanaf 9 maanden worden faciale dysmorfieën en een groeiretardatie duidelijker zichtbaar en zou FAS of pFAS al gesteld kunnen worden.[13,14] Om de diagnose FASD te kunnen stellen, moet er dan ook binnen een ervaren multidisciplinair team, met o.a. een kinderarts, psycholoog, psychiater, klinisch geneticus en een gynaecoloog, worden gewerkt.[3]

Differentiaal diagnostisch kan er gedacht worden aan [15]:

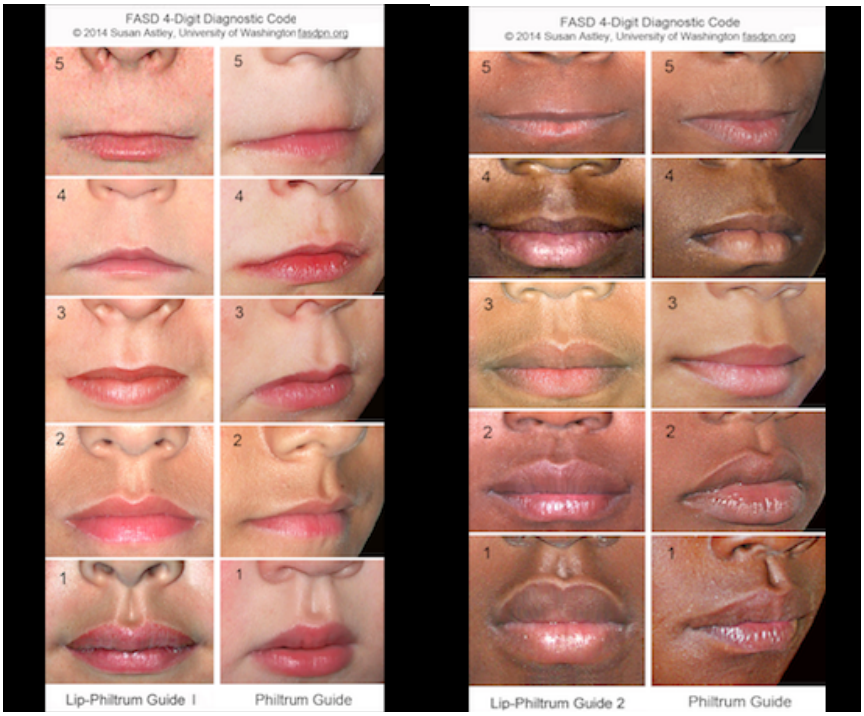
- Aarskog syndroom
- Bloom syndroom
- Cornelia de Lange syndroom
- Dubowitz syndroom
- Foetaal hydantoine syndroom
- Foetaal valproaat syndroom
- Noonan syndroom
- Phenylalanine embryopathie

De vier diagnostische kenmerken van FASD [11]:

1. **Faciale dysmorfie**: dunne bovenlip, vlak filtrum, korte horizontale oogspleten
2. **Groeiretardatie**
3. **Afwijkingen centraal zenuwstelsel (CZS):** structuur en functie
4. **Alcohol blootstelling gedurende zwangerschap** (bewezen of verdenking van)

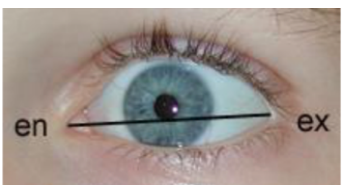
Faciale dysmorfie

De faciale kenmerken die het meest frequent voorkomen zijn: dunne bovenlip, vlak filtrum en korte horizontale oogspleten. Susan Astley heeft de 'Lip philtrum guide' ontwikkeld. Er is sprake van het FAS faciale fenotype als de horizontale ooglidspleet ≦-2SD is en de bovenlip en het filtrum graad 4 of 5 zijn (volgens de 4-Digit Code).[11,16]



De horizontale ooglidspleet wordt gemeten met een doorzichtige meetlat. [11]





Er zijn ook dysmorfieën die de diagnose kunnen ondersteunen maar die niet worden meegenomen in de diagnostiek, omdat ze minder onderscheidend zijn o.a.: een hoog palatum, epicanthus, hypertelorisme,

opgewipte neuspunt, midfaciale hypoplasie, micrognatie, onderontwikkelde oren (railroadtrack), “hockey-stick” handlijn.[15]
Alcohol related birth defects (ARBD), zijn niet specifiek genoeg voor de diagnose FASD en worden niet in de diagnostiek mee gewogen.[2,11] Voorbeelden van ARBD zijn: ASD, VSD, ptosis, strabismus, schisis, dental crowding, recidiverende otitiden, contracturen en renale afwijkingen.[15]

Groeiretardatie

Het achterblijven van de groei is het minst belangrijke kenmerk voor de FASD diagnose. Als wordt voldaan aan de drie andere diagnostische kenmerken dan kan de diagnose pFAS gesteld worden.[2]

Afwijkingen van het CZS

Voorbeelden van afwijkingen in de structuur van het CZS zijn microcefalie, epilepsie en afwijking MRI. Beperkingen in de functie van het CZS vormen het beeld van het neuropsychologische fenotype van FASD.[2,6,17,18]

Beperkingen in (functie):
Neurocognitief functioneren: Leervermogen Executieve functies Geheugen IQ Visuospatiële vaardigheden
Zelfregulatie: Emotieregulatie Impulsbeheersing Aandacht verplaatsen, behouden
Adaptief vermogen: Sociale cognitie Taalontwikkeling en begrip Motorische vaardigheden Algemene dagelijkse levensverrichtingen
Gewetensvorming Zintuiglijke waarneming

Het is lastig een goed onderscheidend neuropsychologisch profiel voor FASD te ontwikkelen omdat er een grote variatie is aan problemen op de verschillende gebieden.[2] Daarbij is er veel overlap met andere neurocognitieve ontwikkelingsstoornissen.[18,19] Deze overlap wordt gezien met o.a. ADHD, OCD, ASS en antisociale persoonlijkheidsstoornis. Daarnaast spelen er vaak hechtingsproblemen en PTSS mee bij kinderen met FASD.[5,17,19]

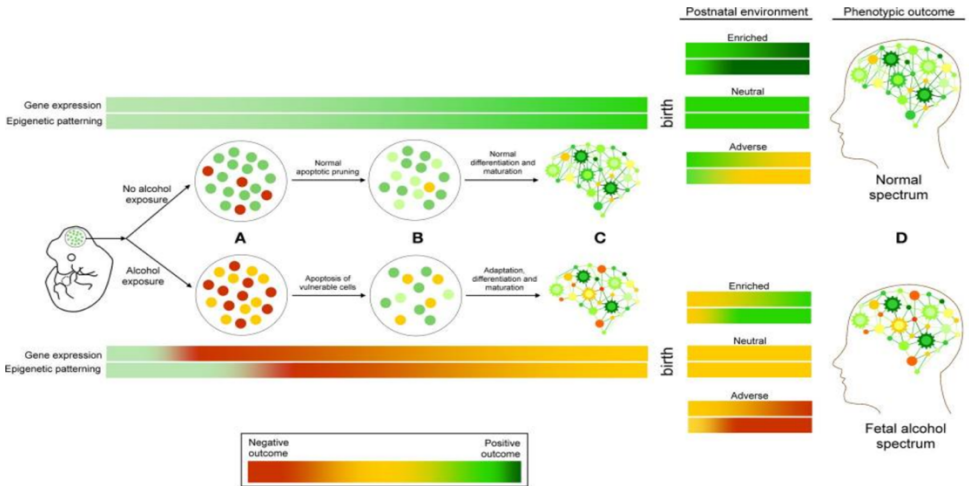
Alcohol blootstelling gedurende zwangerschap

Of een kind tijdens de zwangerschap is blootgesteld aan alcohol, kan moeilijk te bewijzen zijn doordat de moeder haar alcohol probleem ontkent. Biomarkers zouden hier een ondersteunende rol in kunnen spelen, echter op dit moment zijn de biomarkers nog niet specifiek genoeg.[3] Zie verder onder kopje ‘Toekomst: biomarkers’.

Etiologie

Alcohol (EtOH) wordt gemetaboliseerd via ADH (alcohol dehydrogenase) en via het CYP2E1 enzymsysteem. Echter in de foetus is CYP2E1 pas actief vanaf week 16 en ADH vanaf week 26. Daarnaast is de enzymactiviteit en hoeveelheid veel minder in de foetus dan bij een volwassen persoon. Door ophoping en lagere klaring van de alcohol ontstaan er langdurige hogere concentraties van alcohol in de foetus.[3]

Het exacte mechanisme van de toxiciteit en teratogeniteit van alcohol is onbekend. Verschillende mechanismes lijken een rol te spelen, maar gegevens hierover zijn met name gebaseerd op dierexperimentele studies. Cellulaire principes die beïnvloed lijken te worden zijn: genexpressie, epigenetica, groeifactoren, verminderde adhesie tussen neurale cellen en oxidatieve stress.[21] Naast de directe toxiciteit van ethanol en acetaldehyde, zorgt met name de oxidatieve stress voor de veranderingen in epigenetische imprinting, genexpressie en metabolietniveaus.[3] Door de blootstelling aan alcohol ontstaat er een toename van reactieve zuurstofverbindingen bij de foetus. Hierdoor kan de signaal transductie in een cel gewijzigd worden en kan er oxidatieve schade aan eiwitten en DNA ontstaan.[20]
Alcohol is toxisch voor het gehele foetale brein, maar er lijken bepaalde gebieden extra kwetsbaar te zijn. Dit zien we terug in de ontwikkelingsstoornissen bij FAS. Kwetsbare gebieden in het brein zijn met name de frontale kwabben, het corpus callosum, de basale kernen en het cerebellum. Daarnaast blijkt uit dierexperimenteel onderzoek dat blootstelling aan alcohol in verschillende fases van de foetale ontwikkeling andere afwijkingen kunnen veroorzaken. Zo zou door forse alcoholblootstelling in de vroege embryogenese (gastrulatie fase, week 3) de meeste kans ontstaan op faciale dysmorfieën, neurale buis defecten, verstoorde stamcel proliferatie en mentale retardatie. Alcohol zou verder in de embryogenese en in de foetale periode een negatief effect kunnen hebben op de formatie van het corpus callosum, de groei van de hersenen (microcefalie) en de ontwikkeling van het cerebellum.[21]
De omvang van de hersenschade lijkt van verschillende factoren af te hangen, zoals het moment van alcohol blootstelling in de ontwikkeling van de foetus en de duur van de blootstelling. Daarnaast lijkt er een dosis respons relatie te bestaan met betrekking tot het risico op FASD .[2,21] Er zijn echter tegenstrijdige resultaten over de schade van lage tot matige blootstelling aan alcohol. Een veilige ondergrens van alcoholinname tijdens de zwangerschap kan dan ook niet worden gegeven.[2,3] Duidelijk is wel dat binge drinken samenhangt met de meest ernstige schade.[2,21] Maar het is niet zo dat elke zwangere vrouw die regelmatig grote hoeveelheden alcohol drinkt een kind krijgt met FAS, het meest ernstige beeld van het spectrum. Genetische factoren met betrekking tot het alcohol mechanisme bij de moeder en de foetus spelen een belangrijke rol in hoeverre de foetus gevoelig is voor de alcohol en in welke mate de foetus wordt blootgesteld aan alcohol.[21] Uit onderzoek komt naar voren dat er specifieke haplotypes zijn die invloed hebben op de werking van het enzym ADH, en die mogelijk beschermen tegen FASD of een verhoogd risico geven op FASD bij maternaal alcohol gebruik. De haplotypes die zorgen voor een sneller metabolisme van alcohol lijken minder aanwezig te zijn in kinderen met FASD dan in kinderen die geen FAS ontwikkelen. Het mechanisme hierachter is echter onbekend.[22] Er is nog veel onderzoek nodig naar de genetische en epigenetische factoren die een rol spelen in het ontstaan van FASD.[3] Samen met deze factoren, is de postnatale omgeving van grote invloed op het uiteindelijke fenotype van FASD.[23]



A. Blootstelling aan alcohol zorgt voor een stress respons van cellen, wat leidt tot celdood of afwijkende cellen.
B. Door deze veranderingen passen de overlevende cellen zich aan. Er treden epigenetische veranderingen op, zoals DNA methylatie, histone modificaties, RNA regulatie. Methylering is de manier waarop DNA cellen aan of uit zet.
C. Deze epigenetische veranderingen worden vervolgens onderhouden tijdens de celdifferentiatie en de maturatie van de cellen.
D. Het fenotype van FASD wordt vervolgens mede bepaald door omgevingsfactoren na de geboorte.

Somatische problematiek

De hersenschade staat bij FASD voorop, echter er kunnen ook andere congenitale afwijkingen en fysieke problemen voorkomen.[24] Hieronder een overzicht van de somatische problemen die kunnen voorkomen bij FASD.

Gebied	Afwijkingen
Centraal zenuwstelsel	Epilepsie (TC,PC): 3-21% [25] Cerebrale parese [15] Neurologische schade [26], aanlegstoornis hersenen [18,27] Slaapproblemen [28]
Visus	Strabisme [15] Afwijkingen retina [15] Visuele beperking [15] Ptosis: 14-22% [29]
Gehoor	Gehoorverlies [30] Railroad track ears: 8-38% [29]
Cardiaal	Afwijking aan grote vaten, ASD of VSD [15]
Urogenitaal	Anatomische renale afwijkingen [15]
Bewegingsapparaat	Radio-ulnaire synostose, scoliose [15] Flexiecontracturen [15] Clynodactylie dig 5: 13-36% [29] Camptodactylie: 12-54% [29] Verminderde supinatie elleboog: 7-17% [29] Hockey stick crease handpalm: 27-54% [29]
Tandheelkundig	Schisis [5,31] Dental crowding [31]

Aanlegstoornis hersenen

De hersenen van mensen met FAS(D) zijn kleiner en hebben minder grijze stof. Er zijn veel afwijkingen in verschillende hersengebieden [18,27]: parietaal kwab, frontaal kwab, corpus callosum, cerebellum, amygdala, hippocampus, caudatum, diencephalon, basale ganglia en nucleus caudatus.
Ook worden er afwijkingen in de neuronale activiteit in insula, basale ganglia en amygdala [18] en nucleus caudatus [27] gezien.
Verschillende gebieden worden gelinkt met verschillende afwijkingen:

- Corpus Callosum → lager IQ [27]
- Hippocampus → beperking in verbale vaardigheden, spatiele geheugen [18]
- Caudatum → beperking in executieve functies, verbale vaardigheden en geheugen [18]
- Diencephalon → kleinere ooglidspeet, vlakker philtrum [18]
- Basale ganglia → vlakker philtrum, andere dysmorfieen en lager IQ [18]
- Nucleus caudatus → beperking in executieve functies, cognitieve flexibiliteit, planning en verantwoordelijkheid, communicatieve vaardigheden, controle over gedrag [27]

Slaap

Het meeste onderzoek naar het effect van alcoholgebruik op de slaap, is intra-uterien en bij zuigelingen gedaan. Er zijn slecht een paar studies die het effect tijdens de kindertijd onderzoeken. In de kindertijd is alcoholblootstelling gedurende de zwangerschap geassocieerd met een grotere kans op een kortere slaapduur, een minder effectieve slaap, slaapfragmentatie, een lichte verstoring van de ademhaling gedurende slaap en een afwijkende endogene melatonineproductie. Hierbij kunnen omgevingsfactoren (uithuisplaatsing, kindermishandeling, hechtingsproblematiek) ook een rol spelen.
Intra-uterien geeft alcohol blootstelling een verstoring van het circadiane ritme. De foetus wordt wakker als de moeder alcohol drinkt en de overgangsfase bij het in slaap vallen duurt langer. In slaap maakt de foetus grovere bewegingen intra-uterien die tevens de slaap verstoren. Dit alles zorgt voor een slaapdeprivatie en daarmee verstoring van de aanleg van het CZS. Na de geboorte zie je de verstoring in slaapritme ook nog. De zuigeling wordt vaker en sneller wakker en heeft meer moeite met het bereiken van de N-REM-fase door het wakker worden. Zowel langer slapen als de N-REM slaap zijn belangrijk voor de ontwikkeling. Bij het maken van een EEG bij pasgeborenen waarvan de moeder had gedronken tijdens de zwangerschap werd er een

elektrische activiteit gezien die 150-200% was ten opzichte van het normaal. Te hoge elektrische activiteit in de hersenen kunnen een belemmering in motorische en mentale ontwikkeling geven. Gezien de dunnere schedel bij kinderen met FAS(D) is het nog niet duidelijk of er ook echt een verhoogde activiteit is. De normale slaapbewegingen na geboorte, die zorgen voor cardiorespiratoire circulatie, zijn niet of minder aanwezig. Als deze er niet zijn kunnen er korte ademstops plaatsvinden gelijkende aan slaapapneu.
Slaapstoornissen zijn mogelijk een van de meest voorkomende comorbide aandoeningen bij FASD. Helaas worden slaapproblemen vaak niet herkend bij kinderen met FASD en blijven dan ook onbehandeld. Dit zal negatieve effecten hebben op de ontwikkeling en daarmee op de kwaliteit van leven van deze kinderen.[28]

Gehoor

Een toegenomen gehoorverlies wordt gezien bij mensen met FAS (40% uit onderzoek 2019), maar niet bij PFAS en ARND.[30]

Psychisch, sociaal en maatschappelijk functioneren

De beperkingen die worden gezien bij FASD in het neurocognitief functioneren, de zelfregulatie, het adaptief vermogen, de gewetensvorming en de zintuigelijke waarneming kunnen leiden tot [17]:

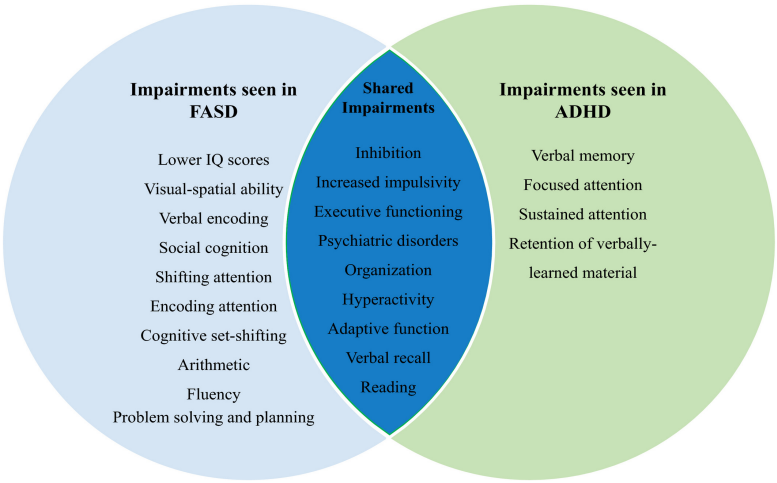
- beïnvloedbaar zijn
- aangaan contacten vaak (te) makkelijk, onderhouden moeizaam
- liegen, criminaliteit
- intens blij, intens verdrietig, intens boos
- geen gevaar zien, geen grenzen zien, ongeremd
- slecht geheugen, niet goed kunnen plannen
- leerproblemen op verschillende gebieden
- beperkt oplossend vermogen
- onvermogen om te leren van ervaringen
- moeite met overgangen van situaties en onvoorspelbaarheid
- “storm in mijn hoofd”, hyperactief
- problemen met sensorische informatieverwerking
- laag zelfbeeld, angst, depressie, suïcidaliteit

Intelligentie en adaptief vermogen

Kinderen met FASD kunnen een verstandelijke beperking hebben. Er zijn geen betrouwbare cijfers bekend over hoe vaak een verstandelijke beperking voor komt. Het IQ van mensen met FASD is laag tot normaal (gemiddeld van 70-100) en er is vaak sprake van een disharmonisch intelligentieprofiel.[2] Beperkingen in de intelligentie worden meer bij FAS gezien dan bij ARND.[32]
Het adaptief vermogen blijkt vaak zeer beperkt bij kinderen met FASD. Bij kinderen zonder FASD neemt het adaptief vermogen toe bij een hoger IQ, dit is bij kinderen met FASD niet het geval.[33] De ontwikkeling van het adaptief vermogen bij kinderen met FASD stagneert. Ter vergelijking: kinderen met ADHD ontwikkelen hun adaptief vermogen wel, hetzij wat vertraagd.[18,33] Het adaptief vermogen is echter zeer bepalend voor het algeheel (sociaal) functioneren van kinderen met FASD ongeacht het IQ. Een rapport van de Amerikaanse CDC (centers for disease control and prevention) laat zien dat minder dan 10% van de volwassenen met FAS in staat was om een onafhankelijk leven te lijden.[5]

FASD en ADHD

ADHD is de grootste psychiatrische co-morbiditeit bij FASD. Er zijn met betrekking tot het neurocognitieve beeld naast overeenkomsten, ook verschillen tussen FASD en ADHD. Bij FASD zijn er grotere beperkingen in de executieve functies dan bij ADHD. Kinderen met FASD hebben meer problemen met rekenen, terwijl kinderen met ADHD vaak meer problemen hebben met lezen. Verder is zoals hierboven aangegeven het adaptief vermogen bij FASD vaak ernstig aangedaan en dat is bij ADHD niet het geval.[18]



Maatschappelijk

Veel kinderen met FASD vallen onder pleegzorg of worden geadopteerd. Uit een Amerikaans onderzoek blijkt dat kinderen met FASD 9x meer kans hebben om in pleegzorg te komen vergeleken met kinderen zonder FASD. Het voorkomen van ingrijpende jeugdervaringen blijkt sterk verhoogd te zijn bij kinderen met FASD en zorgt voor veel secundaire ontwikkelingsproblematiek.[33]
Door de beperkingen in het neurocognitief functioneren (zoals verminderd geweten, een ander niet begrijpen/niet kunnen lezen, impulsiviteit, geen gevaar zien, grensoverschrijdend gedrag), zijn kinderen met FASD erg kwetsbaar. Ze belanden op volwassen leeftijd vaker in de criminaliteit, zijn gevoeliger voor verslavingen, en misbruik. Om goed tot ontplooiing te kunnen komen, hebben mensen met FASD goede begeleiding nodig, zowel als kind maar ook in meer of mindere mate als volwassene. Vaak blijft levenslange hulp nodig, onder andere bij het omgaan met geld, het letten op gezondheid, het vinden en behouden van gepast werk, veilig wonen en seksualiteit.[34] Volwassenen met FASD lijken oververtegenwoordigd te zijn in het justitiële systeem, maar er is nog geen overeenstemming hoe hier mee om te gaan. Er zijn nog weinig evidence-based justitiële zinvolle interventies bekend voor delinquenten met FASD. Een 'one-size-fits-all' aanpak lijkt niet op zijn plaats bij zo'n diverse groep. Wellicht dat er in de toekomst een interventie programma specifiek voor delinquenten met cognitieve diversiteit wordt ontwikkeld.[36]

Behandeling [37]
Een vroege diagnose van FASD is belangrijk zodat met de juiste begeleiding van de patiënt en het systeem gestart kan worden. De meest zinvolle interventies zijn:

- Psycho-educatie, coaching, PCIT (parent-child interaction therapy)
- sociale vaardigheidstraining
- CGT, zelfregulatie programma

Qua psychofarmaca of andere medicatie bij FASD is er geen evidence-based onderzoek bekend. Er zijn een paar kleine, niet recente (pilot en retrospectieve) onderzoeken gedaan naar het effect van methylfenidaat en dexamfetamine op kinderen met FASD. Daarin kwam naar voren dat deze psychostimulantia een positief effect hebben op de hyperactiviteit en impulsiviteit, maar geen effect op de concentratie en aandacht.

Toekomst: Biomarkers
Aangezien het zo vroeg mogelijk diagnosticeren van FASD van groot belang is, zou ondersteuning van de diagnose met een biomarker een meerwaarde zijn. Hier is de afgelopen jaren uitgebreid onderzoek naar gedaan. Echter de specificiteit en sensitiviteit zijn erg wisselend. [38]
FAEE's vind je tot 24 uur in serum bij bloedprikken, in de placenta, of in het haar van de foetus of de moeder. Ook in meconium komen ze voor, hiermee zou je kunnen bepalen of een moeder gedronken heeft vanaf het moment dat er meconium wordt gemaakt (ong. 20 weken zwangerschap). Echter vervliegt het snel na het uitpoepen van de meconium, en kunnen FAEE's ook ontstaan bij het eten van olijfolie in de zwangerschap. Voor nu lijkt de bepaling van FAEE's in de placenta het meest betrouwbaar te zijn.[39]
EtG is in het bloed en de urine te vinden tot 5 dagen na het drinken van alcohol. Ook in haar is het te vinden. Er zijn aanwijzingen dat er bij een waarde van >7pg/mg alcoholgebruik heeft plaatsgevonden en dat >30 pg/mg

mogelijk ernstig alcoholgebruik aangeeft. Volledig betrouwbaar is het niet, want bij een waarde lager dan 7 kan de moeder alsnog alcohol hebben gedronken eerder in de zwangerschap.[39]
Als laatste is er ook PEth. Een onderzoek geeft aan dat het in het bloed van de pasgeborene terug te vinden is 2-4 weken na alcoholconsumptie.[40] Een ander onderzoek geeft aan dat het tot 6 weken in het bloed van moeder terug te vinden is en als er in de laatste 3-4 weken voor de bevalling alcoholconsumptie is geweest dan is het ook in het meconium van de pasgeborene terug te vinden.[39]
De onderzoeken naar biomarkers laten ons zien dat biomarkers tot nu toe alleen mogelijke alcoholconsumptie kunnen laten zien in de laatste weken voor de bevalling. Daarnaast is het nog niet duidelijk welke waardes wijzen op de hoeveelheid alcoholgebruik en welke hoeveelheid welke vorm van FASD geeft. Al met al zijn biomarkers nog niet bruikbaar om het alcoholgebruik te bepalen.[38,39,40]

Health watch [28,31]

Leeftijd	Zuigelingen	Kinderen	Adolescenten	Volwassenen
Frequentie	1x per jaar	1x per jaar	1x per 2 jaar	op indicatie
Cardiaal	echo cor bij diagnose	idem	idem	idem
Neurologie	neurologisch onderzoek	controle motorische ontwikkeling	idem	op indicatie
Neuropsychologisch	gerichte aandacht voor slaapproblemen	gedrag in kaart brengen en NPO; gerichte aandacht voor slaapproblemen	idem	op indicatie
Visus	controle oogarts bij diagnose	controle bij 3 jaar en daarna 2-jaarlijks	vlgns richtlijn NVAVG	vlgns richtlijn NVAVG
Gehoor	screening als in normale populatie, controle tot 3 jr. jaarlijks	vlgns richtlijn NVAVG	idem	idem
Groei	vervolgen: lengte, gewicht, SO	minimaal jaarlijks: lengte en gewicht	jaarlijks in groeispurt	-
Urologisch	op indicatie, als in algemene populatie	idem	idem	idem
Ortopedisch	Lichamelijk onderzoek ter uitsluiting bij diagnose	jaarlijks controle op scoliose	idem	op indicatie
Tandheelkundig	-	controle tandarts halfjaarlijks	idem	idem

Referenties:

1. Williams et al; Fetal alcohol spectrum disorders, Pediatrics nov 2015; 136:5
2. Van Wieringen et al; Diagnostiek van foetale alcohol spectrum stoornissen, NtVG 2010; 154:A331
3. Roozen S, Kok G, Curfs LMG, Fetal alcohol spectrum disorders, knowledge synthesis, Maastricht University, februari 2017
4. Hoyme HE, Coles CD. Alcohol-Related Neurobehavioral Disabilities: Need for Further Definition and Common Terminology. Pediatrics, Volume 138, number 4, October 2016.
5. FAS stichting, www.fasstichting.nl
6. DSM-5, handboek voor classificatie van psychische stoornissen, American psychiatric association. 5e editie, 2013.
7. Hagan Jr JF, e.a. Neurobehavioral Disorder Associated With Prenatal Alcohol Exposure. Pediatrics, Volume 138, number 4, October 2016.
8. Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J, Burd L, Popova S. Global prevalence of fetal alcohol spectrum disorder among children and youth: a systematic review and metaanalysis. JAMA Pediatr. Published on August 21, 2017.
9. Popova S, Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis; Lancet Glob Health 2017; 5: e290–99
10. www.tno.nl/media/6733/flyer_alcoholgebruik_tijdens_zwangerschap_en_borstvoeding.pdf

11. Astley SJ. Diagnostic guide for fetal alcohol spectrum disorders, The 4-digit diagnostic code, University of Washington, third edition, 2004
12. Astley SJ, Bledstoe JM, Brooks A, Davies JK, Jirkowic T, Olson E, Thorne JC. Comparison of the 4-Digit Code, Candaioan 2015, Australian 2016 and Hoyme 2016 fetal alcohol spectrum disorder diagnostic guidelines. Advances in Pediatric Research, Vol 6 Iss. 1 No: 31. 17 October 2019.
13. R. Colin Carter, Joseph L. Jacobson, Sandra W. Jacobson. Early Detection of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: An Elusive but Critical Goal. Pediatrics December 2019, 144 (6)
14. Wendy O. Kalberg, Philip A. May et al. Early-Life Predictors of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. PEDIATRICS Volume 144, number 6, December 2019
15. Denny L, Coles S, Blitz R. Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Spectrum Disorders. University of Arizona College of Medicine, American Family Physician. 2017;96(8):515-522.
16. Lip philtrum guide, FASD 4-digit Diagnostic Code, Susan Astley, University of Washington; 2014
17. FAS-Project, www.fasproject.nl
18. Mattson SN, Bernes GA, Doyle LR. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Review of the Neurobehavioral Deficits Associated With Prenatal Alcohol Exposure. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, Volume: 43, Issue: 6, Pages: 1046-1062, First published: 09 April 2019
19. Shannon Lange, Kevin Shield, Jürgen Rehm, Evdokia Anagnostou and Svetlana Popova. Fetal alcohol spectrum disorder: neurodevelopmentally and behaviorally indistinguishable from other neurodevelopmental disorders. Lange et al. BMC Psychiatry (2019) 19:322
20. Bhatia S, Drake DM, Miller L, Wells PG. Oxidative stress and DNA damage in the mechanism of fetal alcohol spectrum disorders. Birth Defects Res. 2019;111(12):714-48
21. Alfonso-Loeches, Guerri; Molecular and behavioral aspects of the actions of alcohol on the adult and developing brain, Crit Rev Clin Lab Sci, 2011;48(1): 19-47
22. Eberhart JK, Parnell SE. The Genetics of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Alcohol Clin Exp Res. 2016;40(6):1154-65
23. Kleiber ML, Diehl EJ, Laufer BI, Mantha K, Chokrborty-Hoque A, Alberry B, Singh SM. Long-term genomic and epigenomic dysregulation as a consequence of prenatal alcohol exposure: a model for fetal alcohol spectrum disorders. Frontiers in Genetics, June 2014, volume 5.
24. Caputo C, Wood E, Jabbour L. Impact of fetal alcohol exposure on body systems: a systematic review. Birth Defects Res C Embryo Today. 2016;108(2):174–180.
25. Nicita et al; Seizures in fetal alcohol spectrum disorders: evaluation of clinical, electroencephalographic, and neuroradiologic features in a pediatric case series, Epilepsie 2014 Jun;55(6):e60-6
26. www.stap.nl › content › bestanden › stap_presentatiefasd
27. Biffen SC, Warton CMR, Lindinger NM, Randall SR, Lewis CE, Molteno CD, Jacobson JL, Jacobson SW, Meintjes EM. Reductions in corpus callosum volume partially mediate effects of prenatal alcohol exposure on IQ. Frontiers in neuroanatomy; 12 january 2018.
28. Inkelis SM, Thomas JD. Sleep in Infants and Children with Prenatal Alcohol Exposure. Alcohol Clin Exp Res, Vol 42, No 8, 2018: pp 1390–1405
29. M. del Campo, K.L. Jones. A review of the physical features of the fetal alcohol spectrum disorders. European Journal of Medical Genetics 60 (2017) 55-64
30. Susan A. McLaughlin, John C. Thorne, Tracy Jirikowic, Tiffany Waddington, Adrian K. C. Lee and Susan J. Astley Hemingway. Listening Difficulties in Children With Fetal Alcohol Spectrum Disorders: More Than a Problem of Audibility. Journal of Speech, Language, and Hearing Research • Vol. 62 • 1532–1548 • May 2019
31. Duynisveld-Verhulst, I. Medische begeleiding van mensen met Foetaal Alcohol Syndroom. NVAVG, September 2014
32. Ferreira VKL, and Cruz MS. Intelligence and fetal alcohol spectrum disorders: a review. Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro, Brazil. J Popul Ther Clin Pharmacol Vol 24(3):e1-e18; August 1, 2017
33. Doyle LR, Coles CD, Kable JA, May FA, Sowell ER, Jones KL, Riley EP, Mattson SN. Relation between adaptive function and IQ among youth with histories of heavy prenatal alcohol exposure. Birth Defects Research. 2019;111:812–821. 8 January 2019
34. Kambeitz C, Klug MG, Greenmyer J, Popova S, Burd L. Association of adverse childhood experiences and neurodevelopmental disorders in people with fetal alcohol spectrum disorders (FASD) and non-FASD controls. BMC Pediatrics 19:498, 2019.
35. FAS Stichting: samenvatting van het boek Fetal Alcohol Syndrome: A guide for Families and Communities geschreven doo Ann Streissguth, Paul H. Brookes Publishing Co., Baltimore, Maryland, 1997
36. Flanningan K, Pei J, Stewart M, Johnson A. Fetal Alcohol Spectrum disorder and the criminal jusitice system: a systematic literature review. International Journal of Law and Psychiatry 57 (2018) 42-52
37. Petrenko CLM, Alto ME. Interventions in Fetal Alcohol Spectrum Disorders: An International Perspective. Eur J Med Genet. 2017 January ; 60(1): 79–91.
38. McQuire C, Paranjothy S, Hurt L, Mann M, Farewell D, Kemp A. Objective Measures of Prenatal Alcohol Exposure: A Systematic Review. PEDIATRICS Volume 138 , number 3 , September 2016
39. Heidi Bager, Lars Porskjær Christensen, Steffen Husby, and Lene Bjerregaard. Biomarkers for the Detection of Prenatal Alcohol Exposure: A Review. Alcohol Clin Exp Res, Vol 41, No 2, 2017: pp 251–261
40. Stefan Maxwella, Stephanie Thompson, Fadi Zakko, Luis A. Bracero. Screening for prenatal alcohol exposure and corresponding short-term neonatal outcomes. Reproductive Toxicology, Volume 85, April 2019, Pages 6-11