

RENATE L. BERGMANN  
HANS-LUDWIG SPOHR  
JOACHIM W. DUDENHAUSEN  
(Hrsg.)

# Alkohol in der Schwangerschaft

## Häufigkeit und Folgen



URBAN & VOGEL

# Alkohol in der Schwangerschaft

Renate L. Bergmann, Hans-Ludwig Spohr,  
Joachim W. Dudenhausen (Hrsg.)

# **Alkohol in der Schwangerschaft**

## **Häufigkeit und Folgen**

Prof. Dr. Renate L. Bergmann  
Klinik für Geburtsmedizin  
Charité Universitätsmedizin Berlin  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen  
Klinik für Geburtsmedizin  
Charité Universitätsmedizin Berlin  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

Prof. Dr. Hans-Ludwig Spohr  
DRK-Kliniken Westend  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Spandauer Damm 130  
14050 Berlin

### **Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle Rechte vorbehalten

© Urban & Vogel GmbH, München 2006

Urban & Vogel ist ein Unternehmen der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media GmbH

Satz: Roland Wilmsen, Speyer

Druck: Heichlinger Druckerei GmbH, Garching

Printed in Germany

ISBN 13: 978-3-89935-221-1

ISBN 10: 3-89935-221-6

# Inhalt

<b>Vorwort</b> . . . . .	7	<b>7 Das klinische Bild des Fetalen Alkohol-Syndroms – Alcohol Spectrum Disorder (FASD)</b> . . . . .	83
<b>1 Epidemiologie der Alkoholkrankheit bei Frauen</b> . . . . .	9	<i>Hans-Ludwig Spohr</i>	
<i>Anne Berghöfer, Stefan N. Willich</i>		<b>8 Psychopathologie bei Kindern und Jugendlichen mit Fetalem Alkohol-Syndrom</b> . . . . .	93
<b>2 Epidemiologie des Alkoholkonsums in der Schwangerschaft</b> . . . . .	19	<i>Reinhold Feldmann</i>	
<i>Renate L. Bergmann, Rolf Richter, Cornelia Milto, Brigitte Michel, Joachim W. Dudenhausen</i>		<b>9 Neurodegeneration and the Fetal Alcohol Syndrome</b> . . . . .	103
<b>3 Underreporting des Alkoholkonsums in der Schwangerenberatung</b> . . . . .	33	<i>Chrysanthy Ikonomidou, John W. Olney</i>	
<i>Jan-Peter Siedentopf, Manuela Nagel</i>		<b>10 Aktuelle Therapie des Alkoholismus</b> . . . . .	111
<b>4 Gesundheitsfördernde und -schädigende Aspekte des moderaten Alkoholkonsums</b> . . . . .	39	<i>Martin Schäfer</i>	
<i>Peter Feick, Stephan L. Haas, Manfred V. Singer</i>		<b>11 Fragebögen zur Identifikation eines riskanten Alkoholkonsums in der Schwangerschaft und kurze Anleitung zur Entwöhnung</b> . . . . .	121
<b>5 Geschlechtsunterschiede bei Alkoholabhängigkeit</b> . . . . .	55	<i>Tim Neumann, Renate L. Bergmann, Claudia D. Spies, Joachim W. Dudenhausen</i>	
<i>Jana Wrase, Andreas Heinz</i>			
<b>6 Marker des Alkoholkonsums in der Schwangerschaft</b> . . . . .	65		
<i>Tim Neumann, Irit Kürer, Claudia D. Spies</i>			



# Vorwort

Der Genuss von Alkohol – auch im Übermaß – ist wohl so alt wie die Menschheit selbst. Dass dies auch Frauen betraf, dafür gibt es z. B. schon Zeugnisse im Alten Testament.

Darüber hinaus sind seit etwa 30 Jahren die teratogene Wirkung des Alkohols und die typischen Veränderungen bei Neugeborenen nach übermäßigem Alkoholkonsum der Mutter während der Schwangerschaft beschrieben. Doch obwohl er irreversible Schäden bei den betroffenen Kindern hervorrufen kann, ist Alkoholkonsum in der Schwangerschaft auch heute noch weit verbreitet.

Es ist daher die Aufgabe aller Mitglieder der Gesundheitsberufe, die Schwangere und Kinder präventiv betreuen oder therapeutisch mit alkoholabhängigen Frauen arbeiten, in Kampagnen gegen den Alkoholkonsum in der Schwangerschaft zusammenzuarbeiten. Zielgruppe dieser Kampagnen müssen alle Frauen im gebärfähigen Alter sein. Dabei ist es notwendig, dass Interventionskonzepte die soziale Lage der Frauen einbeziehen.

Dass für die Zeit der Schwangerschaft eine Alkoholabstinenz angestrebt werden sollte, darüber gibt es kaum Streit unter den Experten. Was aber den Alkoholgenuss sowohl von nicht schwangeren Frauen als auch von Männern betrifft, herrscht durchaus keine Einigkeit über Grenzwerte

des „riskanten Konsums“, des „gesundheitsschädlichen Konsums“, der Gefährlichkeit einzelner höherer Dosen oder der genossenen Gesamtwerte. Dies spiegelt sich auch in den einzelnen Beiträgen dieses Buches wider, da sich die Autoren auf verschiedene Quellen beziehen. So ergeben sich Widersprüche, die aber für den Leser auch Ansporn sein sollen, sich der wissenschaftlichen Herausforderung zu stellen und weitere klärende Daten zu generieren.

Die Stiftung für das behinderte Kind hat sich seit vielen Jahren das Ziel gesetzt, einzelne Projekte und Kampagnen gegen den Alkoholkonsum in der Schwangerschaft anzuregen und zu unterstützen. Sie hat daher in einem Symposium die wichtigsten Aspekte der Prävention zusammengetragen, die hier nun vervollständigt in diesem Band vorgelegt werden. Die Stiftung möchte mit der Publikation dazu beitragen, dass der Alkoholkonsum in der Schwangerschaft reduziert wird, das Wissen über seine Folgen vermehrt wird und dass auch die sozial Benachteiligten durch persönliche Beratung davon profitieren können.

*Berlin im Juni 2006*

*Joachim W. Dudenhausen  
Vorsitzender der Stiftung für das behinderte Kind e. V.*





# 1 Epidemiologie der Alkoholkrankheit bei Frauen

*Anne Berghöfer, Stefan N. Willich*

## Einleitung

„... denn Hanna redete in ihrem Herzen, nur ihre Lippen bewegten sich, ihre Stimme aber hörte man nicht. Da meinte der Hohepriester, sie wäre betrunken, und sprach zu ihr: Wie lange willst du betrunken sein? Gib den Wein von dir, den du getrunken hast!“ (1. Sam 1,13-14).

Der übermäßige Genuss von Alkohol bei Frauen ist schon im Alten Testament beschrieben und offenbar kein Phänomen nur unseres Zeitalters. Auch im späten römischen Reich und im Amerika der Kolonialzeit war heftiger Alkoholkonsum bei Frauen bekannt und weit verbreitet [2].

Deutschland liegt in der Statistik des Alkoholkonsums in Europa im oberen Bereich des Mittelfeldes: Mit gut 10 Litern reinem Alkohol pro Einwohner pro Jahr kann es sich mit Ländern wie Portugal, Frankreich, Spanien, Dänemark, Österreich und der Schweiz messen.

Deutlich höheren Konsum betreiben die Luxemburger und Rumänen mit ca. 12 Litern. Die Bevölkerung der skandinavischen Länder – außer Dänemark – konsumiert dagegen deutlich weniger, nämlich zwischen 4 und 7 Liter reinen Alkohol pro Einwohner pro Jahr) [26].

## Wertigkeit epidemiologischer Erhebungen

Epidemiologische Daten zu Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit unterliegen jedoch – stärker als Daten zu anderen Erkrankungen – der Gefahr geringerer Validität, das heißt geringerer Zuverlässigkeit. Die höchste Wertigkeit aus epidemiologischer Sicht haben bevölkerungsrepräsentative Studien mit direkten Messungen. Für den Nachweis von länger zurückliegendem Konsum werden idealerweise verschiedene biologische Marker erhoben, da einzelne Laborwerte nicht valide genug sind [1]. Derartige Aufwand ist bei bevölkerungsrepräsentativen Erhebungen mit hohen Kosten verbunden. Deutlich geringere Wertigkeit haben bevölkerungsrepräsentative Studien, die ausschließlich auf Angaben der Befragten in einem persönlichen Interview basieren, da bei dieser Methode der Datenerhebung immer die Gefahr der bewussten oder unbewussten Fehleinschätzung des Konsums oder Verhaltens seitens der Befragten besteht, auch Informationsbias genannt. Daher sind bei Erhebung des Alkoholkonsums Kurzfragebögen von Vorteil, die die Betroffenen für sich allein ausfüllen. Ein Beispiel hierfür ist der aus sieben Fragen bestehende Lübecker Alkoholabhängigkeits- und -missbrauchs-Screening-Test

(LAST) [28], der sich insofern bewährt hat, als er den Alkoholkonsum und dessen mögliche problematische Folgen direkt anspricht und damit eine vergleichsweise genaue Identifikation betroffener und nicht betroffener Personen erlaubt. Kurzfragebögen dieser Art wurden erfolgreich auch bei Erhebungen zum Alkoholkonsum bei Schwangeren eingesetzt [6].

Deutlich geringere Wertigkeit haben nicht bevölkerungsrepräsentative epidemiologische Studien und sogenannte Sekundärstatistiken wie die Auswertungen von Krankenkassendaten. Bei diesen Formen der Datenerhebung ist eine Selektion der Befragten oder Probanden zu erwarten. Grundsätzlich ist also bei der Kenntnisnahme und Beurteilung von epidemiologischen Daten die Methode der Datenerhebung zu berücksichtigen.

## Alkohol in Deutschland

Aktuelle Zahlen gehen von etwa 10 Mio. Menschen in Deutschland aus, die einen sogenannten riskanten Konsum von Alkohol betreiben, darunter 2,7 Mio. mit missbräuchlichem und 1,6 Mio. mit abhängigem Konsum, in den letzten beiden Gruppen sind ca. 700.000 Betroffene Frauen [26]. Weit aus höher ist die Zahl der Mitbetroffenen in Familien und am Arbeitsplatz, sie wird auf 5 bis 7 Mio. geschätzt. Auf Alkoholkonsum sind jährlich etwa 40.000 Todesfälle zurückzuführen, 17.000 davon als Folge der Leberzirrhose. Die volkswirtschaftlichen

Gesamtkosten in Folge von Missbrauch und Abhängigkeit belaufen sich auf 20 Mrd. Euro pro Jahr, der Umsatz der Alkoholindustrie beträgt 15 Mrd. und die Einnahmen aus Alkoholsteuern 3,4 Mrd. Euro pro Jahr.

Daten zur Prävalenz des Alkoholmissbrauchs und der Alkoholabhängigkeit bei Frauen liegen aus unterschiedlichen Quellen vor. Alkoholmissbrauch besteht nach älteren Daten bei durchschnittlich 5% der Frauen im Alter von 25 bis 64 Jahren [4, 14] und ist mit ca. 8% am höchsten in der Altersgruppe der 45- bis 64-Jährigen. Die Häufigkeit ist damit immer noch niedriger als bei Männern mit durchschnittlich 20% bei den 25- bis 64-Jährigen.

Neuere Daten aus einer jährlichen Repräsentativerhebung (der sogenannten Bundesstudie) bei 18- bis 59-Jährigen gehen von etwas höheren Zahlen aus [21], die aber auch darauf zurückzuführen sind, dass die Kategorien des Alkoholkonsums heute anders definiert sind: Als risikoarmer Konsum wird die Aufnahme einer Alkoholmenge von bis 20 g Reinalkohol pro Tag bei Männern und 10 g pro Tag bei Frauen angesehen [7]. Die „tolerierbare obere Alkoholzufuhrmenge“ (TOAM) wird bei Frauen, niedriger als bei Männern, auf 10–12 g/Tag eingeschätzt. Riskanter Konsum liegt bei 21 bis 40 g/Tag (bei Frauen bereits oberhalb von 10 g/Tag), gefährlicher Konsum bei 41 bis 80 g/Tag und hoher Konsum über 80 g/Tag. Nach diesen Definitionen betreiben 31% der Männer und 16% der Frauen riskanten Konsum [5] und 5,7% der Männer so-

wie 2,0% der Frauen gefährlichen Konsum [21]. Hierbei handelt es sich allerdings um Mindestschätzungen aus Selbstangaben, daher sind die Zahlen möglicherweise tatsächlich höher.

Dabei zeigen sich deutliche regionale Unterschiede im Konsumverhalten, wie im Rahmen der TACOS-Studie, die speziell den sonst weniger erforschten Norden Deutschlands untersuchte, gezeigt werden konnte [27]. Die Prävalenz von Alkoholmissbrauch und riskantem Konsum war in dieser Region niedriger, die Prävalenz von risikoarmem Konsum höher als in südlichen Regionen Deutschlands.

Der riskante Alkoholkonsum der Frauen hat in den letzten Jahren insgesamt zugenommen. Die Lücke zwischen der Häufigkeit bei Männern und der bei Frauen schließt sich zunehmend, insbesondere durch den wachsenden Konsum bei jungen Frauen [22]. In einer Zusammenstellung mehrerer Querschnittsstudien aus den Jahren 1994, 1995 und 1998 – die allerdings methodisch jeweils unterschiedlich durchgeführt worden waren – steigt die Häufigkeit des riskanten Alkoholkonsums von 8% auf 16% in den alten Bundesländern und von 10% auf 11,5% in den neuen Bundesländern [10].

In Repräsentativerhebungen zum Konsumverhalten und begleitenden soziodemografischen und psychologischen Variablen bei Frauen im Ruhrgebiet und im Raum Magdeburg wurden verschiedene protektive Variablen identifiziert [11]. Dazu gehören das Leben in einer Partnerschaft oder Ehe,

Regelmäßigkeit und Sicherheit in der beruflichen Situation und Überschaubarkeit der Anforderungen. Hingegen erhöhen Alleinleben, Alleinerziehen von Kindern und mangelnde soziale Unterstützung das Risiko, missbräuchlichen Konsum zu betreiben.

Bemerkenswert ist, dass ein hoher Schulabschluss, Hochschulausbildung und Vollzeitberufstätigkeit mit hoher Autonomie und gutem Einkommen die Wahrscheinlichkeit hohen Alkoholkonsums erhöhen. Nach Daten aus dem Bundesgesundheitsurvey 1998 findet sich der höchste Alkoholkonsum bei Frauen mittleren Alters mit hohem sozioökonomischen Status [5] (Abb. 1). Ähnliche Befunde brachten auch amerikanische Daten [8].

Die Häufigkeit der Inanspruchnahme von Hilfen bei Alkoholabusus oder -abhängigkeit scheint sich zwischen Männern und Frauen nicht zu unterscheiden. Daten aus der deutschen Suchthilfestatistik [15, 33] aus dem Jahr 2002 mit 160.000 dokumentierten Fällen in 360 meist gemeinnützigen Beratungseinrichtungen zeigen eine etwa gleich häufige Inanspruchnahme, die allerdings zwischen den Altersgruppen erheblich schwankt. In der mittleren Altersgruppe der 40- bis 44-Jährigen nehmen die Betroffenen in Deutschland am häufigsten Hilfe in Anspruch (20%).

Unter den Frauen sind etwa ein Fünftel der betreuten Klienten nicht selbst durch Alkoholabhängigkeit betroffen, sondern kommen wegen alkoholkranker Angehöriger in eine ambulante Einrichtung.

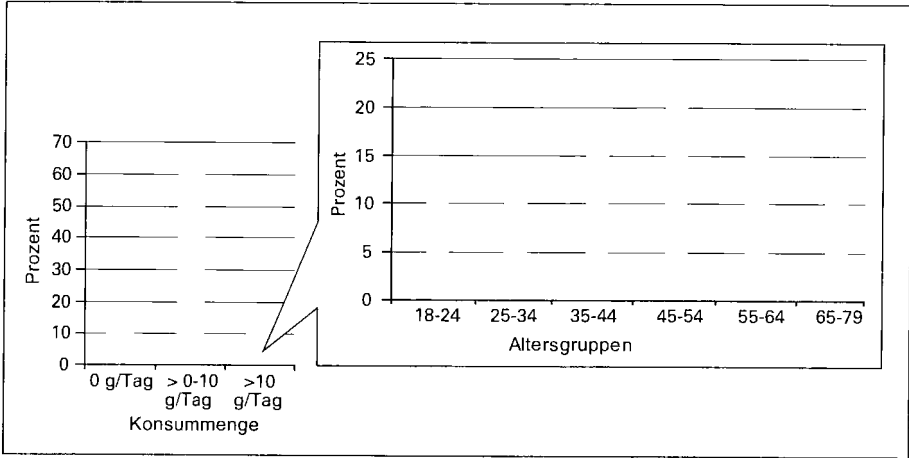


Abb. 1: Alkoholkonsum bei Frauen in Gramm/Tag nach Daten des Bundesgesundheitsurvey [5]. Links: Anteil der Frauen mit Alkoholabstinenz, Konsum bis 10 g/Tag und über 10 g/Tag. Rechts: Häufigkeit von Alkoholkonsum über 10 g/Tag bei Frauen unterschiedlicher Altersgruppen.

## Alkoholbezogene Krankenhausfälle

Eine andere Herangehensweise, das Ausmaß des Alkoholkonsums zu beurteilen, ist die Untersuchung der alkoholbezogenen stationären Krankheitsfälle. Seit 1993 existiert eine diagnosebezogene und nach Regionen gegliederte Krankenhausstatistik; für das Land Berlin existiert diese Routedokumentation für 74 Krankenhäuser. Mit der Diagnose Alkoholismus (ICD 9 303 bzw. ICD 10 F10.2) werden ca. 400 Männer und 100 Frauen pro 100.000 Einwohner stationär aufgenommen [29]. Abbildung 2 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung der stationären Aufnahmen mit dieser Diagnose für die Jahre 1993 und 2001. In Abbildung 3 ist die Entwicklung von 1993 bis 2001 für beide Geschlechter

getrennt sichtbar. Der starke Abfall im Jahr 2000 ist wahrscheinlich nicht durch eine tatsächliche Abnahme der Häufigkeiten zu erklären, sondern durch den Wechsel der Dokumentation von ICD 9 zu ICD 10.

Ein erheblicher Teil der Alkoholkranken wird aber nicht mit der Diagnose Alkoholismus stationär aufgenommen, sondern mit Erkrankungen, akuten Krankheitszuständen oder Unfallmerkmalen, die als Folge der Alkoholkrankheit anzusehen sind; sie tauchen zunächst nicht in der Statistik auf. Frauen mit Alkoholabhängigkeit werden möglicherweise seltener stationär aufgenommen als Männer mit dieser Erkrankung, weil sie die Symptomatik nicht so typisch oder so schwer zeigen wie Männer, oder weil man eher Männer als Alkoholranke erwartet. Die Daten zur stationären Auf-

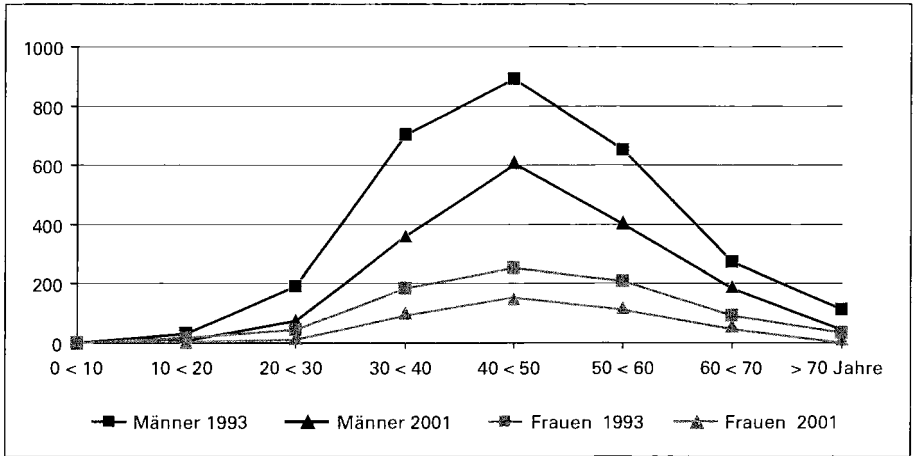


Abb. 2: Stationäre Aufnahmen mit der Diagnose Alkoholismus (303 ICD 9) im Jahr 1993 und Alkoholabhängigkeitssyndrom (F10.2 nach ICD 10) im Jahr 2001, Fälle je 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht [29]. Im Jahr 2001 bei Männern deutlich niedrigere, bei Frauen mäßig niedrigere Diagnosehäufigkeit gegenüber dem Jahr 1993, die Häufigkeitslücke zwischen den Geschlechtern bleibt bestehen.

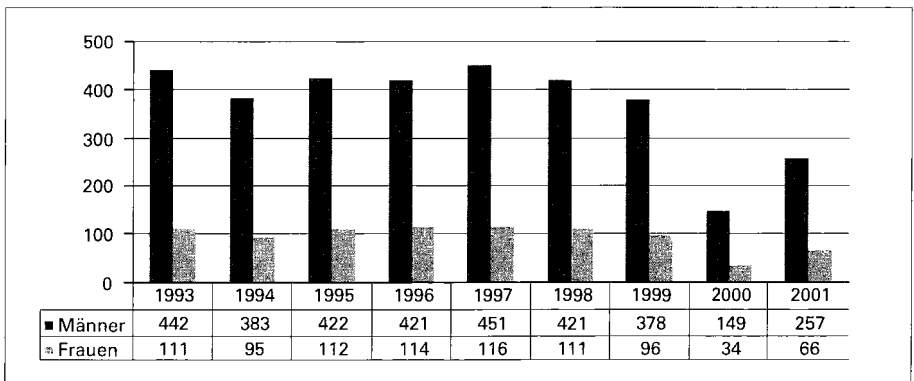


Abb. 3: Alkoholismus (303 nach ICD 9) 1993 bis 1999 bzw. Alkoholabhängigkeitssyndrom (F10.2 nach ICD 10) 2000 bis 2001, stationäre Behandlungsfälle je 100.000 Einwohner [29]. Entwicklung der Häufigkeiten für beide Geschlechter getrennt über den Zeitraum 1993 bis 2001 in Berlin.

nahmen liefern also vermutlich hier eine zu niedrige Häufigkeit. Dieses Phänomen ist in der Literatur als „Yentl-Syndrom“ beschrieben [13], benannt nach der Hauptfigur aus Isaac Singers Kurzgeschichte, und findet sich

auch in anderen medizinischen Zusammenhängen, z.B. in der niedrigeren Behandlungsrate von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen.

Die Arbeitsgruppe um den Epidemiologen Ulrich John in Greifswald

führte umfangreiche Untersuchungen zu diesem Thema durch und erarbeitete Statistiken zu den sogenannten alkoholattributablen Erkrankungen. Diese Arbeiten zeigen, dass die Auswertung nur der Hauptdiagnose der Krankenhausaufnahme (des Statistischen Bundesamtes) die tatsächliche Zahl weit unterschätzt [19].

## **Alkohol und Schwangerschaft**

Der Alkoholkonsum während der Schwangerschaft hat in den USA seit den 80er Jahren kontinuierlich abgenommen, nicht zuletzt durch das zunehmende Bewusstsein möglicher negativer Effekte des Alkohols auf das Ungeborene. Im amerikanischen „Maternal Health Practices and Child Development“ (MHPCD)-Projekt konnte gezeigt werden, dass 44% der Schwangeren erheblichen Alkoholkonsum vor der Schwangerschaft angaben, nach dem ersten Schwangerschaftsmonat waren es noch 37%, nach dem zweiten und dritten Monat nur noch 21% bzw. 14%. Gegen Ende der Schwangerschaft konsumierten noch 5% der Schwangeren regelmäßig Alkohol, nach der Geburt stieg der Konsum kontinuierlich auf das Ausgangsniveau an. Alkoholkonsum während der Schwangerschaft war mit Partnerlosigkeit, niedrigerem Bildungsniveau und geringerer sozialer Unterstützung verbunden [8].

Vergleichbar umfangreiche Daten existieren für Deutschland nicht. Das

Jahrbuch Sucht 1996 rechnete bei einer Prävalenz von 1–2% alkoholkranker Frauen im gebärfähigen Alter mit ca. 7.000 Schwangerschaften unter abhängigem Konsum [24]. Eine neuere Quelle, die allerdings ebenso nur auf Hochrechnungen beruht, geht von jährlich 8.000 Kindern aus, die von alkoholkranken Müttern geboren werden [25]. Im Rahmen einer multizentrischen Untersuchung von Schwangeren in Berliner Frauenarztpraxen gab über die Hälfte der Schwangeren Alkoholkonsum in der Schwangerschaft an, 6% hatten die für den Fetus riskante Menge von 30 g in einer Portion getrunken (s. Kap. 2).

## **Alkohol und Komorbidität**

Bei Personen mit Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit können häufig weitere Missbrauchs- und Abhängigkeitssyndrome oder andere psychischen Störungen diagnostiziert werden. Häufigste Komorbidität sind Nikotinabusus und -abhängigkeit. Je stärker oder länger der Nikotinabusus, desto eher besteht auch Alkoholabusus oder -abhängigkeit. Dies gilt für Frauen ebenso wie für Männer [18]. Konsumiert ein Mensch 30 Zigaretten oder mehr pro Tag oder hat er mit 17 Jahren oder noch früher mit dem Rauchen begonnen, ist das Risiko, eine Alkoholabhängigkeit zu entwickeln, vierfach höher als ohne diese Anamnese [17].

Neben dem Rauchen ist auch das zusätzliche Vorliegen psychischer Er-

krankungen von erheblicher Bedeutung. Daten aus einer bevölkerungsrepräsentativen Querschnittsstudie zeigen, dass 36% der Personen, die risikoreichen Alkoholkonsum betreiben, mindestens eine psychische Störung aufweisen. Das sind doppelt so viele wie unter den Nichtkonsumenten. Hier gibt es zudem einen erheblichen Geschlechtsunterschied: Frauen zeigen diese Kombination doppelt so häufig wie Männer. Riskanter Alkoholkonsum wird, abhängig von der Art der psychischen Störung, etwas unterschiedlich häufig betrieben. Bei den häufigen Erkrankungen wie Angst-erkrankung, Depression und Manie, sowie den somatoformen Störungen kommt ein riskanter Alkoholkonsum bei 17–18% der Erkrankten vor [3].

Daten aus einem amerikanischen bevölkerungsweiten Survey zeigen noch höhere Häufigkeiten. In dieser nationalen repräsentativen Erhebung mit einer interviewbasierten Diagnostik fand man bei 86% der

Frauen und 78% der Männer mit Alkoholabusus oder -abhängigkeit eine psychische Störung, bei 61% der Frauen und 36% der Männer eine Angststörung und bei 54% der Frauen und 28% der Männer eine affektive Störung (Depression mit oder ohne Manie). Da hier auch andere Abhängigkeitssyndrome als psychische Komorbidität definiert wurden, ist die Häufigkeit hier so hoch. Das Risiko für die Entwicklung einer zusätzlichen psychischen Störung ist offenbar für Frauen, jüngere Altersgruppen, Betroffene mit niedrigem Einkommen und geringerem Bildungsstand und Personen im Großstadt-Umfeld höher [20].

## Alkohol und erhöhte Sterblichkeit

Alkoholabusus und -abhängigkeit führen zu einer erhöhten Sterblichkeit, auch bereits bei jüngeren Betroffenen. Die Nurses Health Study, eine

Tab. 1: Relatives Risiko (95% Konfidenzintervall) für erhöhte Sterblichkeit bei Alkoholkonsum stratifiziert nach mittlerem Alkoholkonsum in g/Tag und kontrolliert für die Einflussfaktoren BMI, Bewegung, Ernährung, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Brustkrebs u.a., Daten aus den Nurses Health Study, n = 85.700 [12].

	Mittlerer Alkoholkonsum in g/Tag			
	0	0,1–1,4	1,5–29,9	≥30
<b>Altersgruppe</b>				
34–39	1,0	<b>1,9</b> (0,7–5,2)	<b>2,1</b> (0,9–4,7)	<b>2,5</b> (0,5–12,4)
40–49	1,0	<b>1,0</b> (0,7–1,4)	<b>1,0</b> (0,7–1,2)	<b>1,5</b> (1,0– 2,3)
50–59	1,0	<b>0,9</b> (0,7–1,1)	<b>0,9</b> (0,8–1,0)	<b>1,3</b> (1,0– 1,6)
≥60	1,0	<b>0,9</b> (0,7–1,1)	<b>0,8</b> (0,7–0,9)	<b>1,0</b> (0,8– 1,3)

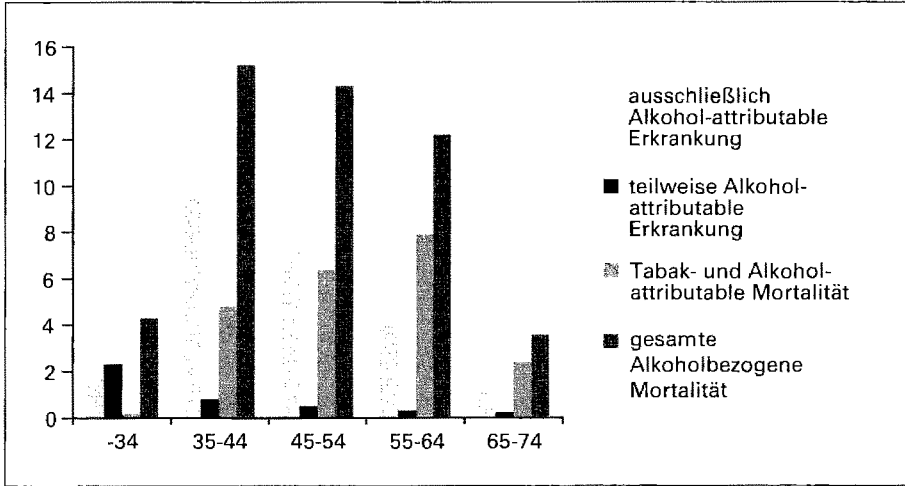


Abb. 4: Alkohol-attributable Mortalität bei Frauen in Deutschland, bevölkerungsrepräsentative Erhebung (n = 462.000) [16].

große bevölkerungsweite epidemiologische Untersuchung bei Frauen in den USA, zeigt bereits bei Frauen bis 40 Jahren mit einem täglichen Konsum bis zu 30 g Alkohol pro Tag ein gegenüber Nichtkonsumentinnen verdoppeltes Sterblichkeitsrisiko [12]. Exakte Berechnungen für die verschiedenen Altersgruppen zeigt Tabelle 1. Auswertungen zur erhöhten Sterblichkeit liegen auch für Deutschland vor. In einer bevölkerungsrepräsentativen Erhebung an 462.000 Teilnehmern wurde nach einem ähnlichen methodischen Konzept wie bei der Analyse alkohol- verursachter Krankenhausaufenthalte die auf Alkoholkonsum zurückzuführende Mortalität untersucht [16]. In Abbildung 4 sind die Daten nach Altersgruppen und Krankheitsursache aufgeschlüsselt dargestellt. In der Altersgruppe der 35- bis 44-jährigen Frauen sind 15% der Todesfälle auf

Alkohol zurückzuführen, wobei nach vollständig und teilweise alkoholattributablen Erkrankungen sowie nach Alkohol- und zugleich Tabak-attributablen Ursachen unterschieden werden kann [16].

Eine mortalitätssenkende Wirkung von Alkohol ist nur in einem relativ schmalen Bereich eines niedrigen bis mäßigen Konsums von Alkohol nachweisbar, zurückzuführen am ehesten auf einen schützenden Effekt gegen das Risiko, an Herz-Kreislauf-Krankheiten zu sterben [9,31] (s. auch Kap. 4). Außerdem scheint das Trinkverhalten eine Rolle zu spielen, in dem Sinne, dass unregelmäßiges, aber schweres Trinken das Risiko erhöht, regelmäßiger und zugleich mäßiger Konsum, wie z.B. beim Essen, das Risiko senkt [23, 32]. Der Effekt liegt – mit gewissen Schwankungen von Studie zu Studie – etwa in der Größenordnung



einer Halbierung des Risikos, an Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu sterben.

## Fazit

In Deutschland als einem Hochkonsumland für Alkohol ist die Bedeutung von Alkoholabusus und -abhängigkeit sowohl für das Gesundheitssystem als auch für die Volkswirtschaft erheblich. Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit sind häufig mit Komorbidität psychischer Störungen und Nikotinabusus verbunden.

Die „historische“ Lücke zwischen der Häufigkeit des Alkoholkonsums

bei Männern und Frauen hat in den letzten Jahren abgenommen. Insbesondere riskanten und gefährlichen Konsum betreiben mindestens 10% der Frauen, ein erheblicher Teil davon im gebärfähigen Alter. Die auf Alkohol zurückzuführende Sterblichkeit bei Frauen im mittleren Alter beträgt ca. 15%. Risikofaktoren zur Entwicklung dieses Verhaltens bei Frauen sind inzwischen gut untersucht.

Daher sollte sowohl im ambulanten als auch im stationären Umfeld bei der Betreuung von Frauen mit hoher Aufmerksamkeit gegen diese Entwicklung gearbeitet werden.

## Literatur

1. **Bearer CF.** Markers to detect drinking during pregnancy. *Alc Res Health* 2001; 25: 210–8.
2. **Blume SB.** Gender differences in alcohol-related disorders. *Harv Rev Psychiatr* 1994; 2: 7–14.
3. **Bott K, Meyer C, Rumpf HJ, Hapke U, John U.** Psychiatric disorders among at-risk consumers of alcohol in the general population. *J Stud Alcohol* 2005; 66: 246–53.
4. **Bronisch T, Wittchen HU.** Lifetime and 6-month prevalence of abuse and dependence of alcohol in the Munich Follow-up Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 241: 273–82.
5. **Burger M, Mensink GB.** Bundes-Gesundheitssurvey: Alkohol. Konsumverhalten in Deutschland. Robert Koch-Institut, 2003.
6. **Chang G.** Alcohol-screening instruments for pregnant women. *Alc Res Health* 2001; 25: 204–9.
7. **Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.** Die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. D-A-CH Referenzwerte der DGE, ÖGE, SGE/SVE, 2000
8. **Day NL, Cottreau CM, Richardson GA.** The epidemiology of alcohol, marijuana, and cocaine use among women of child-bearing age and pregnant women. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 232–45.
9. **Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R.** Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. *Brit Med J* 1994; 309: 911–8.
10. **Franke A.** Frauenspezifische Aspekte der Abhängigkeit. In: Gastpar M, Mann K, Rommelspacher H (Hrsg.) *Lehrbuch der Suchterkrankungen*. Stuttgart: Thieme, 1999: 144–52.
11. **Franke A.** Gesundheit und Abhängigkeit von Frauen. In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (Hrsg.) *Jahrbuch Sucht* 2001. Geesthacht: Neuland, 2000: 219–28.
12. **Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, Giovannucci EL, Manson JE, et al.** Alcohol consumption and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1245–50.
13. **Healy B.** The Yentl syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 274–6.
14. **Herbst K.** Repräsentativerhebung 1994 zum Konsum und Missbrauch von illegalen Drogen, alkoholischen Getränken,

- Medikamenten und Tabakwaren. In: Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (Hrsg.) Jahrbuch Sucht 1996. Geesthacht: Neuland, 1995: 203–22.
15. **Institut für Therapieforschung gGmbH.** Deutsche Suchthilfestatistik. [www.suchthilfestatistik.de](http://www.suchthilfestatistik.de)
16. **John U, Hanke M.** Alcohol-attributable mortality in a high per capita consumption country – Germany. *Alcohol Alcoholism* 2002; 37: 581–5.
17. **John U, Meyer C, Rumpf HJ, Hapke U.** Probabilities of alcohol high-risk drinking, abuse or dependence estimated on grounds of tobacco smoking and nicotine dependence. *Addiction* 2003; 98: 805–14.
18. **John U, Meyer C, Rumpf HJ, Schumann A, Thyrian JR, Hapke U.** Strength of the relationship between tobacco smoking, nicotine dependence and the severity of alcohol dependence syndrome criteria in a population-based sample. *Alcohol Alcoholism* 2003; 38: 606–12.
19. **John U, Rumpf HJ, Hanke M, Gerke P, Hapke U.** Estimation of tobacco- or alcohol-attributable disease rates in national hospital care: an approach based on routine in-patient disease register data and systematic diagnosis of alcohol use disorders. *Alcohol Alcoholism* 2003; 38: 339–46.
20. **Kessler RC, Crum RM, Warner LA, Nelson CB, Schulenberg J, Anthony JC.** Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 313–21.
21. **Kraus L, Augustin R, Töppich J.** Alkoholkonsumtrends bei Jugendlichen und Erwachsenen. In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (Hrsg.) Jahrbuch Sucht 2004. Geesthacht: Neuland, 2003: 19–36.
22. **Kraus L, Bloomfield K, Augustin R, Reese A.** Prevalence of alcohol use and the association between onset of use and alcohol-related problems in a general population sample in Germany. *Addiction* 2000; 95: 1389–401.
23. **Laatikainen T, Manninen L, Poikolainen K, Vartiainen E.** Increased mortality related to heavy alcohol intake pattern. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57: 379–84.
24. **Löser H.** Alkoholembyopathie und Alkoholeffekte. In: Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (Hrsg.) Jahrbuch Sucht 1996. Geesthacht: Neuland, 1995: 41–52.
25. **Merzenich H.** Alkohol in der Schwangerschaft – Ein kritisches Resümee. In: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (Hrsg.) Forschung und Praxis der Gesundheitsförderung 2002; Bd. 17.
26. **Meyer C, John U.** Alkohol – Zahlen und Fakten zum Konsum. In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (Hrsg.) Jahrbuch Sucht 2003. Geesthacht: Neuland, 2003: 118–31.
27. **Meyer C, Rumpf HJ, Hapke U, Dilling H, John U.** Prevalence of alcohol consumption, abuse and dependence in a country with high per capita consumption: findings from the German TACOS study. *Transitions in Alcohol Consumption and Smoking. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2000; 35: 539–47.
28. **Rumpf HJ, Hapke U, John U.** Screening-Diagnostik von alkoholbezogenen Störungen: Der Lübecker Alkoholabhängigkeits- und –missbrauchs-Screening-Test (LAST). *Suchtmed* 2002; 4: 237–42.
29. **Sieber E, Binting S, Willich SN.** Arzneimittel- und Rauschgiftabhängigkeit (304 ICD9) – Ergebnisse aus der Routinedokumentation der Krankenhäuser im Land Berlin 1993–1999. *Suchtmed* 2002; 4: 127–8.
30. **Siedentopf JP, Nagel M, Büscher U, Dudenhausen JW.** Alkohol konsumierende Schwangere in der Schwangerenberatung. *Dt Ärzteztg* 2004; 101: A2623–6.
31. **Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, et al.** Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997; 337: 1705–14.
32. **Trevisan M, Dorn J, Falkner K, Russell M, Ram M, et al.** Drinking pattern and risk of non-fatal myocardial infarction: a population-based case-control study. *Addiction* 2004; 99: 313–22.
33. **Welsch K, Sonntag D.** Jahresstatistik der professionellen Suchtkrankenhilfe. In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (Hrsg.) Jahrbuch Sucht 2004. Geesthacht: Neuland, 2003: 151–70.

## 2 Epidemiologie des Alkoholkonsums in der Schwangerschaft

*Renate L. Bergmann, Rolf Richter, Cornelia Milto, Brigitte Michel, Joachim W. Dudenhausen\**

Alkohol ist ein Teratogen, das zu einem ganzen Spektrum von strukturellen Anomalien, Verhaltensstörungen und kognitiven Defekten führen kann. Diese werden heute unter dem Begriff „fetal alcohol spectrum disorders“ (FASD) zusammengefasst [3]. Das fetale Alkohol-Syndrom (FAS) als schwerste Ausprägungsform ist sozusagen der komplette Phänotyp, der typische morphologische Merkmale, definierte Indikatoren einer somatischen Wachstumsrestriktion sowie strukturelle Hirndefekte aufweist [41]. Das Institute of Medicine (IOM) in den USA hat 1996 sowohl für FAS als auch für weniger schwere Ausprägungsformen des FASD Definitionskriterien vorgeschlagen, die die diagnostische Treffsicherheit verbessern sollen [39]. Diese wurden neuerdings ergänzt durch ein Scoring-System der einzelnen Fehlbildungsmerkmale, die sonst in unterschiedlichen Kombinationen auch bei anderen Syndromen vorkommen können [19].

Obwohl die Diagnose einer intrauterin erworbenen Alkoholschädigung nicht einfach ist, ging man in den USA

davon aus, dass über 1% aller dort geborenen Kinder mindestens an leichten Formen leiden [37]. Die Häufigkeit der schwersten Ausprägung, FAS, soll bei 1:1000 Geborenen liegen [21].

Nicht bei allen Schwangeren, die Alkohol trinken oder sogar häufig trinken, scheint ein alkoholgeschädigtes Kind diagnostiziert zu werden. In den Jahren 1988 bis 1995 gaben in den USA z.B. auf telefonische Anfrage 15,3% der Schwangeren an, im letzten Monat Alkohol getrunken zu haben, gegenüber 52,2% der Nichtschwangeren [12]. Häufiges Trinken (mindestens sieben Drinks pro Woche) wurde von 2,1% der Schwangeren (15,2% der Nichtschwangeren) zugegeben. Nicht jeder Alkoholkonsum in der Schwangerschaft führt offensichtlich zu einer Schädigung oder nicht jeder Schaden wird erkannt.

Wir haben keine vergleichbaren Zahlen für die Prävalenz des Alkoholkonsums Schwangerer oder von den fetalen Alkoholschäden in Deutschland. Nach den Daten des Bundesgesundheits surveys 1998 und der damit gekoppelten Ernährungserhebung der letzten vier Wochen vor Beantwortung des Fragebogens beträgt der mittlere Alkoholkonsum von allen deutschen Frauen 2,2 g/Tag. Am höchsten ist er bei Frauen mittleren Alters

---

\* Mit finanzieller Unterstützung durch die Stiftung für das behinderte Kind und die Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung

und mit hohem Sozialstatus; bei 20–30-Jährigen wird er auf 5–6 g/Tag geschätzt [5]. Ein gesundheitlich nicht mehr verträglicher Alkoholkonsum („tolerierbare obere Alkoholmenge“ = TOAM) von über 10 g/Tag für nicht schwangere Frauen wurde von etwa 15% der 25–44-Jährigen überschritten [6]. Diese Prävalenz entspricht der von „häufigen“ Trinkerinnen in den USA (s.o.!), mit sieben Drinks pro Woche (ein Drink enthält etwa 12 g Alkohol), d.h. in Deutschland könnten die Prävalenzen fetaler Alkoholschäden ähnlich hoch wie in den USA sein.

Welche Alkoholmenge in welchem Schwangerschaftsstadium gefährlich ist, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. In der multizentrischen EURROMAC-Studie fand sich erst bei einem mittleren Alkoholkonsum von 120 g/Woche (= 17 g/Tag) vor oder am Beginn der Schwangerschaft ein Einfluss auf das Geburtsgewicht, während der Entwicklungsstand des 18 Monate alten Kindes nicht vom erfragten Alkoholkonsum beeinflusst worden war [15, 28]. Die Schlussfolgerung war deshalb „drinking only one standard drink a day in early pregnancy does not appear to have a detrimental effect on fetal growth“ [16].

Das widerspricht anderen Mitteilungen, z.B. fanden *Testa* und Koautoren in einer Metaanalyse von zehn Studien über die Entwicklung von Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, dass die mentale Entwicklung von 12–13 Monate alten Kindern signifikant verzögert war, wenn die Mütter Alkohol in der Schwangerschaft

konsumiert hatten, und zwar auch bei unter einem Drink pro Tag [40]. Dass sich dieser Effekt nicht mit 18 Monaten nachweisen ließ, wurde von den Autoren auf eine geringe Treffsicherheit des Bayley-Untersuchungstests in diesem Alter zurückgeführt.

Dagegen wurden bei 6–7-jährigen Kindern aus Detroit auch bei geringem Alkoholkonsum der Mütter selbst vor der Schwangerschaft Verhaltensauffälligkeiten beobachtet [36]. Die Intelligenzquotienten mit 7,5 Jahren waren bei den Kindern aus unterprivilegierten Familien signifikant eingeschränkt, am meisten bei Alkoholmissbrauch im ersten Schwangerschaftstrimenon, bei älteren Müttern und bei geringer kognitiver Stimulation [21].

In einer prospektiven Studie an 650 Frauen mit niedrigem Sozialstatus aus Pittsburg, USA, wurden sowohl bei Geburt als auch nach 14 Jahren selbst bei geringem Alkoholkonsum der Mutter (durchschnittlich 0–0,2 Drinks/Tag) vor allem in der Frühschwangerschaft, signifikant erniedrigte Messwerte für Gewicht, Länge, Kopfumfang, Hautfaltendicke gefunden, sowie Lernbehinderungen mit 14 Jahren diagnostiziert, auch wenn andere Risikofaktoren (u.a. Zigaretten- und Drogenkonsum) berücksichtigt wurden [10, 42]. Möglicherweise trugen in dieser Stichprobe ungünstige Lebensbedingungen und Ernährungsgewohnheiten, z.B. eine niedrige Versorgung mit nutritiven Antioxydantien, zu dem Schaden bei.

Im Tierversuch zeigt sich nämlich, dass Alkohol schon in einem sehr frü-

hen Entwicklungsstadium schädigt, indem es die axiale Organisation der Gastrula durch die Hemmung der Umwandlung von Vitamin A zu Retinolsäure stört. Diese ist für die Funktion des embryonalen Organisators notwendig [43]. Eine weitere vulnerable Phase ist die Synaptogenese, die im letzten Schwangerschaftsdrittel beginnt. Die alkoholbedingte Blockade der NMDA-Glutamat-Rezeptoren und die Aktivierung der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren führten im Tierversuch zur Störung der Synaptogenese und zur Neurodegeneration (s. Kap. 9).

Auch genetische Polymorphismen der Alkoholdehydrogenase (ADH) können zu unterschiedlich schweren Schäden führen, z.B. hatten FAS-Kinder und -Mütter aus Südafrika signifikant seltener ADH2\*2-Allele als nicht geschädigte. Möglicherweise tranken Mütter mit ADH2\*2-Allelen weniger, weil diese hoch wirksame ADH schnell Alkohol zu Acetaldehyd metabolisiert, das an vielen unangenehmen Alkohol-Nebenwirkungen schuld ist [13]. Auch ADH2\*3 schien gegen fetale Alkoholschäden, z.B. bei Afro-Amerikanerinnen, zu schützen [26].

Der Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum der Mutter und einem fetalen Alkoholschaden ist schwierig zu beweisen, nicht nur wegen der unterschiedlichen individuellen Alkoholempfindlichkeit der Schwangeren und der diagnostischen Unsicherheiten, sondern auch wegen der Unzuverlässigkeit von anamnestic Angaben.

Um eine Alkoholabhängigkeit zu erfassen, wurden verschiedene Frage-

bögen entwickelt. Der Michigan Alkoholismus Screening Test (MAST) zum Beispiel, der 25 Fragen zur Diagnose der Abhängigkeit enthält, die zum Teil zu Falschangaben verleiten, wurde vorwiegend an männlichen Alkoholikern validiert [32]. Ähnliche Fragen wurden in deutschen Tests verwendet, z. B. im Lübecker Alkoholabhängigkeits- und -missbrauchs-Screeningtest (LAST) [22]. Besonders bei Frauen war seine Validität nicht sehr hoch [29]. Der CAGE-Fragebogen enthält nur vier Fragen zur Alkoholabhängigkeit. Wenn zwei oder drei davon positiv beantwortet werden, ist die Sensitivität zur Entdeckung einer Alkoholabhängigkeit gut [25]. Eine vergleichende Untersuchung an fast 5000 Schwangeren in Detroit zeigte, dass jedoch seine Sensitivität für riskanten Alkoholkonsum in der Schwangerschaft, dort definiert als mindestens 30 Gramm absoluten Alkohol pro Tag, von einem weiteren Kurzfragebogen übertroffen wurde, nämlich dem TWEAK, der zwei Fragen aus dem MAST, zwei aus dem CAGE und eine zusätzliche Frage zur Alkoholtoleranz enthält [30]. Hiermit ließe sich sogar die Schwere der Abhängigkeit mit einem Score ermitteln. Ein maximaler Score von 7 wurde erreicht, wenn mindestens fünf Drinks hintereinander toleriert wurden (2 Punkte), ein Familienmitglied sich Sorgen um den Alkoholkonsum machte (2 Punkte) und die morgendliche Amnesie, der Morgendrink sowie die Einsicht, weniger trinken zu müssen, jeweils positiv beantwortet wurden (je 1 Punkt). Ein

TWEAK-Score von 2 erwies sich bereits als hoch sensibel (und spezifisch), um das mit einem anderen Verfahren (Zeitschiene) anamnestisch sorgfältig ermittelte riskante Trinkverhalten (30 g/Tag) der Schwangeren nachzuweisen [16, 30].

Da auch ein geringer Alkoholkonsum in der Schwangerschaft für den Feten schädlich sein kann (s.o.), ist es sinnvoll, nicht nur die Abhängigkeit sondern überhaupt den Konsum von Alkohol zu erfassen. Dies kann frei oder strukturiert als persönliches Interview, Telefoninterview, mit Fragebogen oder prospektiv durch ein Tagebuch ermittelt werden [23]. Tagebuch und retrospektive Ermittlungen entlang einer anamnestischen Zeitschiene sind zwar genauer, aber sehr zeitaufwendig [34]. Einfacher zu erheben sind Angaben zur konsumierten Menge und Häufigkeit.

Wird der Alkoholkonsum der Schwangeren durch subjektive Angaben erfasst, egal mit welcher Methode, dann ist zu erwarten, dass er unterschätzt wird. Deshalb wurde nach objektiven Markern gesucht, die einen riskanten Konsum anzeigen können, bevor das Kind intrauterin geschädigt wird.

Eine Validierung der Serummarker WBAA (whole blood associated acetaldehyd), Serum-Hexosaminidase und  $\gamma$ -GT (Gamma-Glutamyl-Transpeptidase) an Männern und nicht schwangeren Frauen (Abstinente, einer „Normalpopulation“ und Alkoholikern) zeigte, dass alle drei Indikatoren nur wenig miteinander korrelierten

[18]. In einer populationsbezogenen Stichprobe von über 500 Schwangeren wurde der Konsum in den vorangehenden vier Wochen und die Abhängigkeit mit TWEAK erfasst und es wurden WBAA,  $\gamma$ -GT, MCV (mittleres corpusculäres volumen) und CDT (carbohydrate deficient transferrin) gemessen.

Mindestens ein Marker überschritt den Schwellenwert bei:

- ▶ 46% der Schwangeren, die weniger als einen Drink/Tag konsumierten,
- ▶ 70% der Schwangeren, die mehr als einen Drink/Tag konsumierten [38].

Auch der TWEAK-Score stieg mit der konsumierten Menge an. WBAA war bei den alkoholkonsumierenden Schwangeren häufiger positiv als die anderen Biomarker. Eine Kombination aller Marker erhöhte die Sensitivität.

Wenn statt Alkoholkonsum und -abhängigkeit definierte Indikatoren eines Alkoholschadens bei dem Neugeborenen als „Goldstandard“ verwendet wurden, fand sich in dieser Studie ein 9-fach erhöhtes Risiko für eine Schädigung, sobald mindestens zwei Biomarker erhöht waren. Biomarker sagten die Schädigung treffsicherer als der berichtete Alkoholkonsum oder der TWEAK-Score voraus.

In einer anderen Studie wurde die Treffsicherheit der Biomarker bei 45 drogen- und alkoholabhängigen Schwangeren aus einer Spezialklinik mit der bei 62 gesunden Schwangeren verglichen [31]. In der Receiver-Ope-

rator-Charakteristik war MCV, aber auch  $\gamma$ -GT den Aldehydmarkern (z.B. WBAA) bei der Voraussage sowohl des „Heavy Drinking“ als auch von fetalen Schäden überlegen, wenn auch die Treffsicherheit bei beiden zu wünschen übrig ließ. Auch in einer früheren Studie schon hatte sich  $\gamma$ -GT in der Schwangerschaft als besserer Marker erwiesen [17].

Insgesamt sind Biomarker für langfristigen Konsum bei Frauen weniger treffsicher als bei Männern; bei Schwangeren gibt es außerdem nur wenige Studien, die sich damit befassen [7]. Fettsäure-Äthylester im Haar von Müttern und ihren Neugeborenen sowie in Meconiumproben liefern retrospektiv Hinweise auf einen hohen Alkoholkonsum der Mutter [2, 24]. Die Treffsicherheit für mäßigen Konsum ist jedoch nicht sehr hoch [11]. Akuter Alkoholkonsum von Schwangeren konnte 2–14 Stunden später durch einen enzymatischen Essay, z.B. im Urin, direkt nachgewiesen werden [33]. Bei Genuss von 400 ml Wein war dieser Test bei unselektierten Probanden noch 14 Stunden später positiv.

Dagegen steigt der Serum-CDT-Spiegel erst nach dem Konsum von einer Flasche Wein pro Tag über 7 Tage (1/2 Flasche über vier Wochen) bei Gesunden signifikant an [7]. Die Halbwertszeit von CDT beträgt 17 Tage, von  $\gamma$ -GT 2–3 Wochen, von MCV 7 Wochen, d.h. mit diesen Markern kann chronischer (mäßiger bis hoher), potenziell schädlicher Alkoholkonsum vor und in der Schwangerschaft nachgewiesen werden [31].

Sowohl diese drei Marker als auch anamnestic Angaben (Menge, Frequenz, Zeit) sowie TWEAK wurden deshalb als Indikatoren ausgewählt, mit denen die Verbreitung von Alkoholkonsum und Abhängigkeit bei Schwangeren in Berlin exemplarisch für die Bundesrepublik untersucht werden sollte.

## Methoden

Der obligatorische Antikörpersuchtest wird in der Regel in der 22.–23. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Diese Blutentnahme und die dafür etablierte Logistik sollten zur Bestimmung der Biomarker genutzt werden. Es wurden deshalb in Berlin alle frauenärztlichen Praxen angeschrieben, die diese Bestimmung in einem bestimmten, qualitätskontrollierten Labor durchführen ließen, und um Teilnahme gebeten. Aus den teilnahmewilligen wurden schließlich 48 hinreichend große Praxen ausgewählt, die möglichst gleichmäßig über Berlin verteilt waren. Es sollte in jeder Praxis von einem bestimmten Datum an jede Schwangere, die zum Antikörpersuchtest kommen sollte, von der Sprechstundenhilfe ein Einladungs- und Aufklärungsschreiben zur Studie ausgehändigt werden (zeitlich begrenzte Vollerhebung). Die nächsten zehn Schwangeren, die eine Einwilligung unterschrieben, sollten als Probandinnen rekrutiert werden. Sie sollten, sofern sie deutsch sprechen und schreiben konnten, selbst einen

Fragebogen ausfüllen und eine Urinprobe zur Bestimmung des Nikotinmetaboliten Cotinin abgeben. Außerdem wurde ihnen eine Blutprobe entnommen, aus der u.a. ein Blutbild angefertigt sowie CDT und  $\gamma$ -GT bestimmt wurden. Alle Schriftstücke und Proben wurden von der Sprechstundenhilfe pseudonymisiert. Die Laborergebnisse wurden von ihr in verschlossenem Umschlag der Schwangeren ausgehändigt, die sie nun ihrem behandelnden Arzt vorlegen konnte. Die Untersucher erhielten eine pseudonymisierte, dem entsprechenden Fragebogen zuzuordnende Kopie. Der Fragebogen enthielt Angaben zu ihrem Gesundheitszustand, chronischen Erkrankungen, zur Schwangerschaftsanamnese, soziodemographischen Merkmalen, Angaben zum Zigarettenkonsum und der Nikotinabhängigkeit (nach [14]), Fragen nach dem Intervall zum letzten Alkoholkonsum, zur Art des Getränkes, den getrunkenen Portionen; ob seit Beginn der Schwangerschaft, wie oft und wie viele Portionen jeweils konsumiert worden waren und schließlich die fünf ins Deutsche übersetzten, etwas modifizierte Fragen aus dem TWEAK (Tolerance, Worry, Eye opener, Amnesia, K(C)ut-down). Das Blutbild (MCV) wurde im Coulter Counter,  $\gamma$ -GT enzymphotometrisch und CDT mit Radioimmuno-Assay einfach und bei inplausiblen Werten doppelt bestimmt. Als Schwellenwert für den Biomarker MCV galt 98, für  $\gamma$ -GT 18 und für CDT 33 [31, 38]. Die Ethikkommission des Universitätsklinikums Charité hatte

dem Studiendesign und Vorgehen zugestimmt.

Die Datenauswertung erfolgte mit SPSS-10.1. Für die Analyse der Beziehung von nominalen Variablen wurde der  $\chi^2$ -Test bzw. von dichotomen Variablen Fisher's exakter Test, von ordinalen Variablen Kendall's tau b und von metrischen Variablen Pearson's Produkt-Moment-Korrelation bzw. von nicht normalverteilten metrischen Variablen Spearmans Rangkorrelation benutzt. Mittelwerte für zwei Gruppen wurden mit dem T-Test bzw. dem Mann-Whitney-U-Test (für nicht normalverteilte metrische Variablen) und für mehrere Gruppen mit der univariaten Varianzanalyse mit anschließendem Bonferroni-Test verglichen.

## Ergebnisse

Es nahmen 344 Frauen von November 2001 bis Dezember 2002 teil. 306 Fragebogen wurden ausgefüllt, 340 Blutproben auf Alkoholmarker und 317 Urinproben auf Cotinin untersucht. Die Probandinnen befanden sich im Mittel in der 26. Schwangerschaftswoche, 80% der Frauen in der 22.–31. Woche. Dass sie schwanger waren, hatten sie erstmals mit durchschnittlich 6,3 Wochen sicher gewusst. Bei den meisten handelte es sich um die zweite Schwangerschaft, 89% bezeichneten ihren Gesundheitszustand als sehr gut.

Verglichen mit den uns verfügbaren Daten der Perinatalstatistik 1999 waren in der Stichprobe mehr Frauen



deutscher Nationalität (89,9% gegenüber 74,8 %;  $p < 0,001$ ) und größere Frauen (im Mittel 167,1 cm gegenüber 166,2 cm;  $p = 0,03$ ). Das Alter (gemittelt 28,8 Jahre gegenüber 29,1 Jahren), das prägravid Körpergewicht (gemittelt 65,7 kg gegenüber 64,9 kg), der Raucheranteil (22,6% gegenüber 18,4%) unterschieden sich jedoch nicht signifikant. Dagegen war der Schulabschluss bei den Frauen der Stichprobe signifikant besser ( $p = 0,007$ ) als der von 25- bis 45-jährigen Frauen aus Berlin (z.B. 42% Abitur bzw. Fachoberschule gegenüber 37%). Die Stichprobe repräsentierte damit eine etwas höhere Sozialschicht als die der übrigen Berliner Schwangeren.

63% der Frauen gaben an, jemals in ihrem Leben geraucht zu haben, 23% rauchten noch in der Schwangerschaft, 8% über 11 Zigaretten pro Tag, 3% wiesen eine mittlere bis schwere Nikotinabhängigkeit auf.

In der Schwangerschaft hatten 58% der Frauen Alkohol konsumiert, die meisten allerdings weniger als einmal im Monat (Abb. 1). 4% der Frauen tranken nichts mehr, nachdem sie erfahren hatten, dass sie schwanger waren. In ihrem Leben nie getrunken hatten 2%. In den letzten vier Wochen hatten noch 45% getrunken; die häufigsten alkoholischen Getränke waren dabei Wein und Sekt (bzw. Champagner); bei 38% betrug die zuletzt konsumierte Alkoholmenge 18 g oder mehr, bei 6% betrug sie über 30 g (Abb. 2).

Den Angaben zum TWEAK-Alkoholabhängigkeitstest, der die Reaktionen auf Alkohol auch schon vor der Schwangerschaft abfragte, konnte man entnehmen, dass 31% der Schwangeren schon bei einer Portion (Drink) oder sogar bei weniger eine Wirkung verspürten, 65% erst bei zwei Portionen und 19% offensichtlich so trinkfest waren, dass sie über drei Portionen

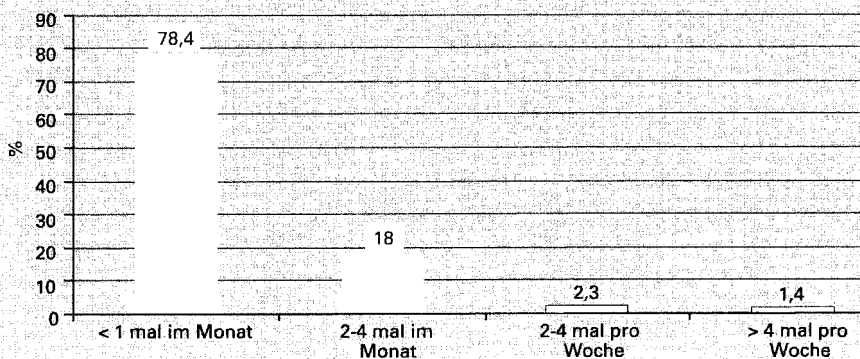


Abb. 1: Prävalenz (%) des Alkoholkonsums bei Berliner Schwangeren.

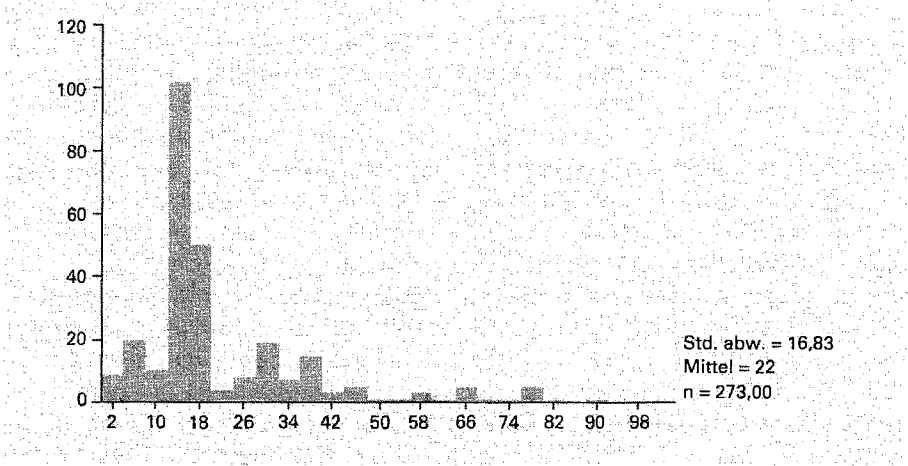


Abb. 2: In der Schwangerschaft zuletzt getrunkene absolute Alkoholmenge in g (errechnet aus den anamnestischen Angaben zu Frequenz und Menge).

trinken mussten, um subjektiv Alkoholeffekte zu verspüren.

Keine Frau gab zu, jemals einen Drink am Morgen gebraucht zu haben. Dagegen hatten 3,8% schon einmal eine Amnesie gehabt. Bei 1,4% machten sich Angehörige Sorgen über die

konsumierte Menge und 7,6% hatten selbst den Eindruck, sie sollten weniger trinken. Wenn ein Score von 2 bereits riskantes Trinken anzeigt [30] könnten 32% der Frauen zumindest früher schon einmal zu dieser Kategorie gehört haben (Abb. 3).

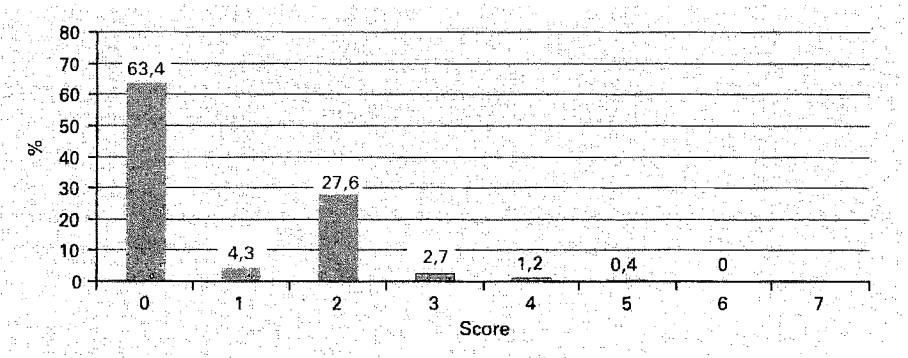


Abb. 3: Alkoholabhängigkeit von Frauen in und vor der Schwangerschaft, ermittelt mit dem TWEAK-Fragebogen [30]. Ein TWEAK-Score von 2 und mehr deutet bereits Abhängigkeit an.

Alkoholkonsum in der Schwangerschaft wurde signifikant häufiger angegeben bei Deutschen ( $p < 0,001$ ) und bei höherem Familieneinkommen ( $p = 0,033$ ). Außerdem war er häufiger mit zunehmendem Alter und höherem Schulabschluss (Abb. 4, 5). Ein rauchender Partner ( $p = 0,042$ ), jedoch nicht der eigene Nikotinkonsum, war ebenfalls ein Risikofaktor. Parität, Familienstand und der Gesundheitszustand der Schwangeren dagegen spielten keine Rolle.

Ähnliche Beziehungen ergaben sich bei den konsumierten Alkoholportionen pro Woche. Die Menge nahm mit dem Alter der Schwangeren signifikant zu ( $p < 0,001$ ), ebenfalls mit dem Einkommen ( $p = 0,04$ ), nicht signifikant mit der Schulbildung ( $p = 0,081$ ). Sie war größer bei deutschen Frauen ( $p = 0,002$ ) und wenn der Partner rauchte ( $p = 0,042$ ), aber nicht, wenn die Schwangere selbst rauchte ( $p = 0,089$ ).

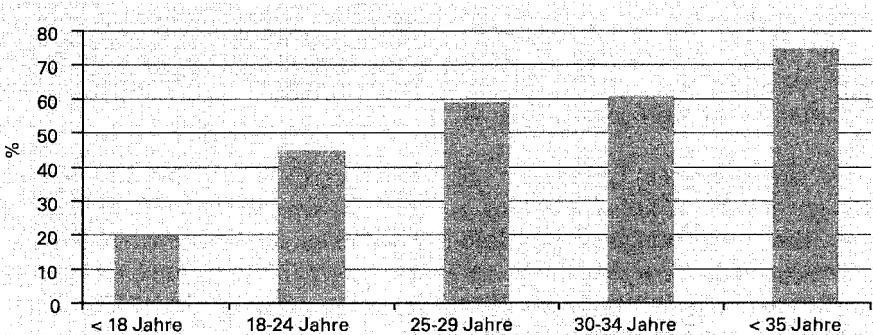


Abb. 4: Anteil der Frauen (%), die in der Schwangerschaft Alkohol konsumierten, in Abhängigkeit vom Alter ( $p < 0,001$ ).

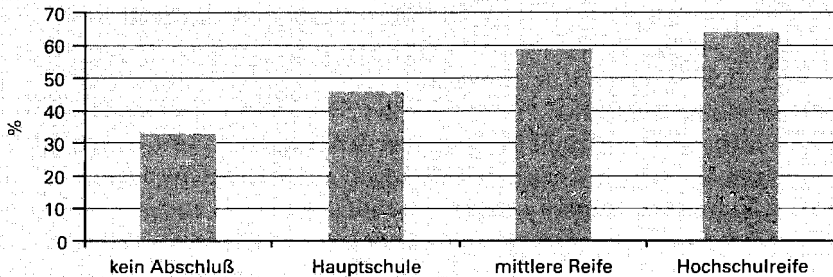


Abb. 5: Anteil der Frauen (%), die in der Schwangerschaft Alkohol konsumierten, in Abhängigkeit von der formalen Bildung ( $p < 0,053$ ).

Für die Alkoholabhängigkeit (TWEAK) war dagegen das eigene Rauchen ein Risikofaktor ( $p=0,013$ ), aber nicht das Rauchen des Partners. Auch die Alkoholabhängigkeit war bei Deutschen häufiger, ( $p<0,001$ ), ebenso wie bei allein lebenden Schwangeren ( $p=0,001$ ). Sie hing aber nicht mit dem Alter, der Schulbildung, dem Einkommen und dem Gesundheitszustand zusammen.

6,2% der Schwangeren hatten einen erhöhten MCV-Wert, 1,4% ein erhöhtes  $\gamma$ -GT und nur 2,1% überschritten den CDT-Schwellenwert. Einer der drei Werte war bei 9,6% der Frauen erhöht, bei keiner waren zwei oder drei Biomarker gleichzeitig erhöht.

Da die einzelnen Biomarker auf unterschiedliche Alkoholbelastungen ansprechen und verschiedene Halbwertszeiten haben, wurden die verschiedenen anamnestischen Konsumptionsangaben mit den Markern korreliert. Es zeigte sich, dass die Alkoholabhängigkeit, gemessen mit TWEAK, signifikant mit der Alkoholmenge beim letzten Konsum und mit den errechneten Alkoholportionen in der Schwangerschaft sowie mit  $\gamma$ -GT korrelierte, nicht jedoch mit den anderen beiden Biomarkern (Tab. 1).

MCV dagegen war signifikant erhöht, wenn in der letzten Woche mehr als 25 g Alkohol konsumiert worden war, verglichen mit einem niedrigeren Alkoholkonsum in der letzten Woche ( $p<0,026$ ) oder verglichen mit lange zurückliegendem letztmaligen Konsum ( $p<0,016$ ) (Abb. 6). Auch die

Tab. 1: Korrelationen nach Pearson der mit TWEAK erfragten Alkoholabhängigkeit (Score 1–7) mit dem aus anamnestischen Angaben errechneten Konsum oder den Biomarkern.

Alkoholmenge bei letztem Konsum	Korrelation	0,172
	p (2-seitig)	0,007
	n	246
Alkoholportionen in der gesamten Schwangerschaft	Korrelation	0,398
	p (2-seitig)	0,000
	n	170
$\gamma$ -GT (U/l)	Korrelation	0,258
	p (2-seitig)	0,000
	n	260
MCV (fl)	Korrelation	0,093
	p (2-seitig)	0,134
	n	261
CDT (U/l)	Korrelation	0,044
	p (2-seitig)	0,477
	n	260

durchschnittliche Alkoholmenge, die aus den anamnestischen Angaben zur Häufigkeit, den Portionen und der Art der Getränke berechnet worden war, spiegelte sich in den MCV-Werten wider (Abb. 7). CDT war in unserer Studie der am wenigsten brauchbare Biomarker.

## Zusammenfassung und Diskussion

Über die Hälfte der befragten Berliner Schwangeren (58%) gab im Fragebogen an, in der Schwangerschaft Alkohol konsumiert zu haben, allerdings kreuzten die meisten von ihnen an, dass dies seltener als einmal im Monat vorgekommen sei. In den letzten vier Wochen hatten aber immerhin noch 45% aller Schwangeren alkoholische

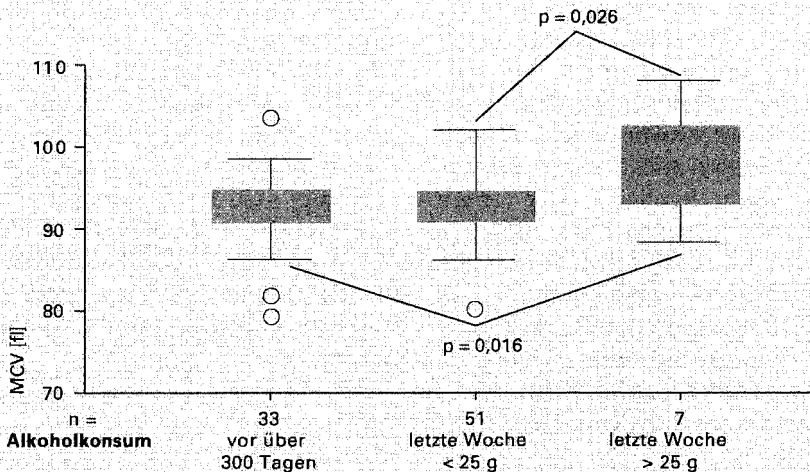


Abb. 6: MCV-Werte bei hohem und niedrigem Konsum in der vorhergehenden Woche verglichen mit lange zurückliegendem Konsum.

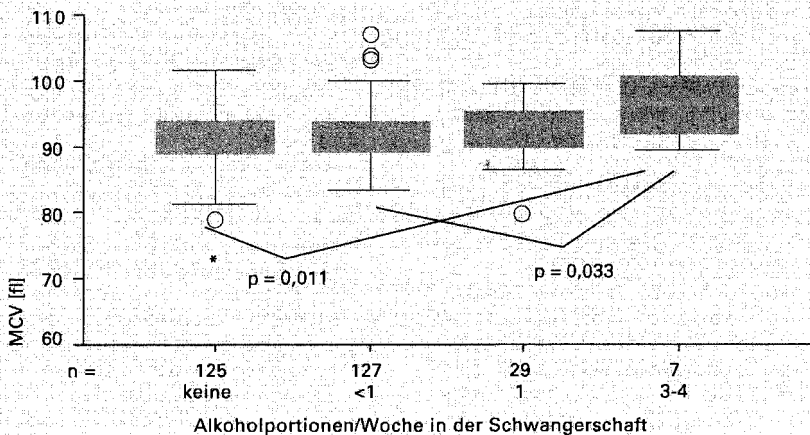


Abb. 7: MCV-Werte bei verschiedenem hohem Alkoholkonsum in der Schwangerschaft (errechnet aus anamnestischen Angaben zur Häufigkeit und durchschnittlichen Menge).

Getränke genossen, am häufigsten Wein und Sekt (bzw. Champagner). Bei 38% betrug die zuletzt konsumierte absolute Alkoholmenge min-

destens 18 g (zwei oder mehr Portionen). 6% der Schwangeren tranken mindestens 30 g Alkohol auf einmal [8, 27]. Eine Abhängigkeit (TWEAK-

Test) müsste zumindest bei 32% der Schwangeren vor der Schwangerschaft schon bestanden haben.

Einen erhöhten Biomarker hatten nur 9,2% der Schwangeren. Die Marker sind offensichtlich eher dafür geeignet, einen häufigen oder hohen Konsum aufzudecken. CDT hat sich in unserer Untersuchung nicht bewährt, was sich bereits in anderen Studien an Schwangeren andeutete und in einer großen Querschnittsuntersuchung von Männern und Frauen in Mecklenburg-Vorpommern zeigte [1, 4, 31].

Überraschend an unserer Untersuchung war, dass Alkoholkonsum in der Schwangerschaft, vor allem von Wein, Sekt und Champagner, bei sozial besser gestellten Frauen häufiger vorkommt als sozial schwächeren. Obwohl nur 4% der Schwangeren angaben, mehrmals wöchentlich Alkohol zu trinken, tranken 6% die mindestens 30 g absoluten Alkohol auf einmal und 9% hatten erhöhte Werte für Biomarker.

## Literatur

1. **Alte D, Lüdemann J, Piek M, et al.** Distribution and dose response of laboratory markers to alcohol consumption in a general population: Results of the study of health in Pomerania (SHIP). *J Stud Alcohol* 2003; 64: 75–82.
2. **Auwärter A, Sporkert E, Hartwig S, et al.** Fatty acid ethyl esters in hair as markers of alcohol consumption. *Clin Chem* 2001; 47: 2114–23.
3. **Barr HM, Streissguth AP.** Identifying maternal self-reported alcohol use associated with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 283–7.
4. **Bearer C.** Markers to detect drinking during pregnancy. *Alcohol Research and Health* 2001; 25: 210–8.
5. **Burger M, Mensink G, Bergmann E, Pietrzik K.** Characteristics associated with alcohol consumption in Germany. *J Stud Alcohol* 2003; 64: 262–9.
6. **Burger M, Mensink G.** Bundes-Gesundheitssurvey: Alcohol. Berlin: RKI, 2003.
7. **Cook JD.** Biochemical markers of alcohol use in pregnant women. *Clin Biochem* 2003; 36: 9–19.
8. **Dawson DA, Das A, Faden V, et al.** Screening for high- and moderate-risk drinking during pregnancy: a comparison of several TWEAK-based screeners. *Alcoholism: Clin Exper Res* 2001; 25: 1342–9.
9. **Day NL, Jasperse D, Richardson G, et al.** Prenatal exposure to alcohol: Effect on growth and morphologic characteristics. *Pediatrics* 1989; 84: 536–41.
10. **Day NL, Richardson GA, Cornelius MD, et al.** Prenatal alcohol exposure predicts continued deficits in offspring size at 14 years of age. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 1548–91.
11. **Derauf C, Katz AR, Easa D.** Agreement between maternal self reported ethanol intake and tobacco use during pregnancy and meconium assays for fatty acid ethyl esters and cotinine. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 705–9.
12. **Ebrahim SH, Luman ET, Floyd RL, et al.** Alcohol consumption by pregnant women in the United States during 1988-1995. *Obstetrics and Gynecology* 1998; 92: 187–92.
13. **Erikson CJ, Fukunaga T, Sarkola T, et al.** Functional relevance of human ADH polymorphism. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 157S-163S.
14. **Fagerström KO.** Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualisation of treatment. *Addictive Behaviors* 1978; 3: 235–41.

15. **Floyd RL, O'Connor MJ, Sokol RJ, Bertrand J, Cordero JF.** Recognition and prevention of fetal alcohol syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1059–64.
16. **Forrest F, Florey CD, Taylor D.** Maternal alcohol consumption and child development. *Int J Epidemiol* 1992; 21: S17–23.
17. **Halmesmaki E, Roine R, Salspuuro M.** Gamma-Glutamyltransferase, aspartate and alanine aminotransferase, and their ratio, mean cell volume, and urinary dilichol in pregnant alcohol abusers. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99: 287–9.
18. **Halvorson MR, Campbell JL, Sprague G, et al.** Comparative evaluation of the clinical utility of three markers of ethanol intake: The effect of gender. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17: 225–9.
19. **Hoyme HE, May PA, Kalberg WO, et al.** A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: Clarification of the 1996 Institute of Medicine Criteria. *Pediatrics* 2005; 115: 39–45.
20. **Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru M, et al.** Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science* 2000; 287: 1056–60.
21. **Jacobson SW, Jacobson JL, Sokol RS, et al.** Maternal age, alcohol abuse history, and quality of parenting as moderators of the effect of prenatal alcohol exposure on 7.5-year intellectual function. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 1732–45.
22. **John U, Veltrup C, Schnoff A, et al.** Entwicklung eines Verfahrens zur Erfassung von Ausprägungen der Alkoholabhängigkeit aufgrund von Selbstaussagen: die Lübecker Alkoholabhängigkeitsskala. *Sucht* 1992; 38: 291–303.
23. **Kesmodel U, Olsen SF.** Self reported alcohol intake in pregnancy: comparison between four methods. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55: 738–45.
24. **Klein J, Chan D, Koren G.** Neonatal hair analysis as a biomarker for in utero alcohol exposure. *New Engl J Med* 2002; 347: 2086.
25. **Mayfield D, McLeod G, Hall P.** The CAGE-Questionnaire: Validation of a new alcoholism screening instrument. *Am J Psychiatry* 1974; 131: 1121–3.
26. **Mc Carver DG, Thomasson HR, Martier SS, et al.** Alcoholdehydrogenase 2\*3 allele protects against alcohol related birth defects among African-Americans. *J Pharm Exp Ther* 1997; 283: 1095–1101.
27. **MMWR.** Alcohol and other drug-related birth defects awareness week. US Department of Health and Human Services 1997, 25th april.
28. **Parry GJ, Ogston SA.** EUROMAC. A European concerted action: Maternal alcohol consumption and its relation to the outcome of pregnancy and child development at 18 months. Results-child development at 18 month. *Int J Epidemiol* 1992; 21 (Suppl 1): S72–8.
29. **Rumpf HJ, Hapke U, John U.** Screening for alcohol use disorders and at-risk drinking in the general population: psychometric performance of three questionnaires. *Alcohol and Alcoholism* 2002; 37: 261–8.
30. **Russell M, Martier SS, Sokol RJ, et al.** Detecting risk drinking during pregnancy: A comparison of four screening questionnaires. *Am J Public Health* 1996; 86: 1435–9.
31. **Sarkola T, Eriksson P, Niemela O, et al.** Mean cell volume and gamma-glutamyl transferase are superior to carbohydrate deficient transferrin and hemoglobinacetaldehyd adducts in the follow-up of pregnant women with alcohol abuse. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 359–66.
32. **Selzer ML.** The Michigan Alcoholism screening test: The quest for a new diagnostic instrument. *Am J Psychiat* 1971; 127: 89–94.
33. **Siedentopf JP, Nagel M, Büscher U, Dudenhausen JW.** Alkohol konsumierende Schwangere in der Schwangerenberatung: prospektive anonymisierte Reihenuntersuchung zur Abschätzung der Prävalenz. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101. A2623–A2626
34. **Sobell LC, Agrawal S, Sobell MB, et al.** Comparison of a quick drinking screen with the timeline followback for individuals with alcohol problems. *J Studies on Alcohol* 2003; 64: 858.
35. **Sokol RJ, Clarren SK.** Guidelines for use of terminology describing the impact of

- prenatal alcohol on the offspring. *Alcohol Clin Exp Res* 1989; 13: 597–8.
36. **Sood B, Delaney-Black V, Covington C, et al.** Prenatal alcohol exposure and childhood behaviour at age 6–7 years: I. Dose-response effect. *Pediatrics* 2001; 108: 34–41.
  37. **Stoler JM, Holmes LB.** Under-recognition of prenatal alcohol effects in infants of known alcohol abusing women. *J Pediatr* 1999; 135: 430–6.
  38. **Stoler JM, Huntington KS, Peterson CM, et al.** The prenatal detection of significant alcohol exposure with maternal blood markers. *J Pediatrics* 1998; 133: 346–52.
  39. **Stratton KR, Howe CJ, Battaglia FC (eds).** *Fetal Alcohol Syndrome: Diagnosis, Epidemiology, Prevention, and Treatment.* Washington DC: National Academy Press, 1996.
  40. **Testa M, Quigley BM, das Eiden R.** The effects of prenatal alcohol exposure on infant mental development: a meta-analytical review. *Alcohol and Alcoholism* 2003; 38: 295–304.
  41. **Wass TS, Persutte WH, Hobbins JC.** The impact of prenatal alcohol exposure on frontal cortex development in utero. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 737–42.
  42. **Wilford JA, Richardson GA, Leech SL, Day NL.** Verbal and visospatial learning and memory function in children with moderate prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 494–507.
  43. **Yelin R, Ben-Haroush Schyr R, Kot H, et al.** Ethanol exposure affects gene expression in the embryonic organizer and reduces retinoic acid levels. *Developm Biology* 2005; 279: 193–204.



### 3 Underreporting des Alkoholkonsums in der Schwangerenberatung

*Jan-Peter Siedentopf, Manuela Nagel*

Das fetale Alkoholsyndrom (FAS) mit seinen typischen morphologischen facialen Zeichen sowie weitere fetale Störungen durch Alkoholkonsum in der Schwangerschaft werden neuerdings als „fetal alcohol spectrum disorders“ (FASD) zusammengefasst. FASD stellt die häufigste vermeidbare angeborene Erkrankung dar. Eine bevölkerungsbasierte Studie in Seattle (USA) schätzte die Prävalenz von FASD auf 1:100 Geburten ein [1]. Übertragen auf deutsche Verhältnisse würde das bedeuten, dass jährlich etwa 7500 Neugeborene mit einem FASD auf die Welt kämen. Eine exakte Prävalenzeinschätzung des FASD in Deutschland ist aufgrund fehlender valider Daten zum maternalen Alkoholkonsum nicht möglich.

Die einzige derzeit routinemäßig genutzte Methode zur Erfassung von Alkoholkonsum in der Schwangerschaft ist die Alkoholanamnese der Mutter. Entsprechend der Mutter-schutz-Richtlinien sollte sie zu Beginn einer Schwangerschaft erfolgen und über das Risiko von Alkoholkonsum in der Schwangerschaft aufklären. Obwohl mit der Aufnahme dieser Beratungspflicht in die Empfehlungen zur Schwangerenvorsorge und der vorgesehenen Dokumentation im Mutterpass eine deutliche Aussage zur Bedeutung des Alkoholkonsums in der

Schwangerschaft gemacht wurde, wird diese Beratungspflicht häufig vernachlässigt. Nur wenige Mutterpässe von Patientinnen, die in unserer Klinik entbunden werden, weisen tatsächlich ein Kreuzchen neben dem entsprechenden Eintrag auf – über die Qualität und den Inhalt der Aufklärung lässt sich nur mutmaßen.

Um die Ursache hierfür verstehen zu können, muss die Situation, in der die Anamneseerhebung stattfindet, analysiert werden. Aspekte wie z.B. Zeitdruck und Verständigungsprobleme, die nichtärztliche Anamneseerhebung durch eine Sprechstundenhilfe sowie das durchaus übliche Ausfüllen des Mutterpasses durch die Schwangere selbst seien hier nur erwähnt. Darin liegt wahrscheinlich eine wichtige Ursache für die unzureichende Erfassung von Schwangeren mit Alkoholkonsum.

Typischerweise findet die Erhebung der Anamnese kurz nach Feststellung der Schwangerschaft statt. Vorausgesetzt, es erfolgt eine ärztliche Anamneseerhebung, werden die verschiedenen Punkte des im Mutterpass abgedruckten Risikokataloges der Reihe nach abgefragt. Üblicherweise wird nach der Anamneseerhebung zum Nikotinkonsum die Frage zum Alkoholkonsum („... und Alkohol?“) angehängt. Unter Umständen wird

durch diese eher beiläufig gestellte Frage eine vom Arzt erwünschte Antwort impliziert. Beide Seiten gehen in einem unbewussten Konsens schnell über das unangenehme Thema hinweg. Mit anderen Worten: Der Arzt bekommt die Antwort, die er gerne hören möchte [98]. Hat die Schwangere einen Nikotinkonsum verneint, entfällt – nach dem Motto: „wer nicht raucht, trinkt auch nicht“ – die Frage zum Alkoholkonsum mitunter gänzlich.

Sofern die Frage nach Alkoholkonsum tatsächlich als ernst gemeinte Frage mit offener Antwortmöglichkeit gestellt und von der Schwangeren in dieser Form wahrgenommen wurde, entscheidet die Interpretation dessen, was unter „Alkoholkonsum“ zu verstehen ist, über den Wahrheitsgehalt der Antwort. In einer Gesellschaft, in der täglicher Konsum von Alkohol als normal akzeptiert wird, wird die Frage „Trinken sie Alkohol?“ oftmals uminterpretiert in die Frage „Sind sie Alkoholiker?“. Selbst tatsächlich alkoholkranken Menschen fällt ein Bejahen dieser für die Krankheitseinsicht so wichtigen Frage schwer, weshalb dieser Selbsterkenntnis, z.B. im Rahmen der Gruppenarbeit der „Anonymen Alkoholiker“, eine so große Bedeutung beigemessen wird. Schwangere mit gelegentlichem Alkoholkonsum werden bei einer solchen Interpretation der Frage ein Alkoholproblem negieren [98].

Eine wichtige Ursache dafür liegt in einem ambivalenten gesellschaftlichen Konsens, wonach starker Alko-

holkonsum in der Schwangerschaft grundsätzlich als schädlich wahrgenommen, das „eine Glas zur Feier des Tages“ aber als harmlos angesehen wird. In diesem Spannungsfeld wird sich die Schwangere, je nach Situation, für ihre eigene Einschätzung entscheiden und zum Beispiel dem Druck, an Sylvester mit anzustoßen, nachgeben. Während der Beratung im Rahmen der Schwangerenvorsorge steht dann wieder das Wissen um die Risiken des Alkoholkonsums im Vordergrund, und die Schwangere verleugnet auch einen gelegentlichen Alkoholkonsum. Mitverantwortlich hierfür ist sicherlich eine Wissenslücke bezüglich der schädigenden Wirkung auch geringerer Mengen von Alkohol in der Schwangerschaft [6, 7].

Auch die betreuenden Ärzte sind vor einer ambivalenten Haltung nicht geschützt. Neben fehlenden Kenntnissen über die Risiken selbst geringer Alkoholmengen in der Schwangerschaft spielt das eigene Risikoverhalten im Umgang mit Alkohol und die – für Nichtschwangere – beschriebenen möglichen protektiven Effekte eines geringen Alkoholkonsums eine Rolle für die Intensität der Risikoberatung. Zudem werden immer noch Empfehlungen zum kreislaufstärkenden Effekt eines Glases Sekt oder zur wehenfördernden Wirkung von Rhizinus-Alkohol-Cocktails [5, 11] veröffentlicht. Da suchtmedizinisches Wissen im Medizinstudium nur in sehr begrenztem Umfang vermittelt wurde und wird, besteht eine große Unsicherheit im Umgang mit Patienten mit

Suchtproblematik. Dem Arzt fehlt das Wissen, wie er einer Patientin, die tatsächlich ein Alkoholproblem angibt, helfen kann – obwohl z.B. gute Manuale der BZgA zu diesem Themenkomplex vorliegen [2, 3].

Gerade bei der Beratung zum Alkoholkonsum in der Frühschwangerschaft stellt die ärztliche Rücksicht auf das schlechte Gewissen bzw. die Sorgen der Schwangeren einen wichtigen Aspekt dar. Insbesondere in Gesellschaftsschichten bzw. Kulturkreisen, in denen häufiger Alkoholkonsum „dazugehört“, kann es in der Frühschwangerschaft zu Alkoholkonsum kommen. Die meisten Schwangeren haben bis zur Feststellung der Schwangerschaft gelegentlich Alkohol konsumiert (s. Kap. 2). In einer solchen Situation die Gefahren von Alkoholkonsum in all seiner Dramatik darzustellen, würde den gesamten Verlauf der Schwangerschaft mit Sorge überschatten. Andererseits soll jedoch auch nicht durch Verharmlosung einem risikobehaftetem Verhalten Vorschub geleistet werden. Als häufigster Weg aus dieser Zwickmühle wird wohl das „Alles oder Nichts“-Gesetz angeführt, wonach eine Schädigung in der Frühschwangerschaft zu einem abortiven Ausgang führt, während bei Erhalt der Schwangerschaft von einer gesunden Entwicklung auszugehen ist – vorausgesetzt es wird auf weiteren Alkoholkonsum verzichtet.

Da die Anamneseerhebung und Beratung zum Alkoholkonsum in der Schwangerschaft durch die oben geschilderten Fallstricke erschwert wird,

stellt sich die Frage, ob andere Parameter unterstützend genutzt werden können, um Schwangere mit einem entsprechenden Risiko zu erkennen [1, 4] (s. Kap. 2 und 6). Im Gegensatz zur sonographischen Nackentransparenzmessung, die dabei hilft, das Risiko für das Auftreten einer Chromosomenstörung einschätzen, wird derzeit keine über die Anamneseerhebung hinausreichende Screeninguntersuchung bezüglich des maternalen Alkoholkonsums empfohlen. Würde sich die pränatale Diagnostik von Chromosomenstörungen ebenfalls allein auf die Anamneseerhebung stützen und entsprechend nur bei einem maternalem Alter über 35 Jahren eine Nackentransparenzmessung erfolgen, würden lediglich 30% der Kinder mit Down-Syndrom pränatal erkannt werden. Die geringe Aufmerksamkeit, die der pränatalen Beratung zu und Erfassung von maternalem Alkoholkonsum zuteil wird, wurde auch in einer kürzlich von uns durchgeführten Umfrage unter den Leitern von geburtshilflichen Kliniken in Deutschland deutlich. Lediglich an 25 von 231 Kliniken (10,8%) existiert in der Schwangerenberatung eine Risikosprechstunde zum Thema Alkohol – wobei diese Zahl leider eher als zu hoch anzusehen ist, da sich an der Umfrage überproportional viele größere Kliniken mit such- und infektionsbezogenen Spezialambulanzen beteiligten (Siedentopf et al., Publikation in Vorbereitung).

Für unsere Untersuchung zum Alkoholkonsum in der Schwangerschaft

nutzten wir die Möglichkeit des Ethanolnachweises im Urin als eine die Anamnese ergänzende Screeninguntersuchung (Emit ETS Plus Ethylalkohol-Test, Firma Dade-Behring, Schwalbach). Mit diesem Test, der einen bis zu 14 Stunden zurückliegenden Alkoholkonsum nachweisen kann, wurde im Urin von 7,2% (9 von 125) der Schwangeren ein positives Testergebnis gefunden. Lediglich eine der 125 Patientinnen hatte bei der Anamneseerhebung die Frage nach Alkoholkonsum in der Schwangerschaft bejaht [8]. Als Fazit sehen wir die übliche, oben geschilderte Form der Anamneseerhebung als unzureichend an. Ohne gleich auf die sehr viel präziseren, jedoch auch zeitlich aufwändigeren Fragebögen zum Alkoholkonsum [4] ausweichen zu müssen, erscheint uns eine „eskalierende“ Al-

koholanamnese mit der Einstiegsfrage, ob die Schwangere jemals Alkohol getrunken hat, praktikabel und zum Ziel führend. Bei Bejahung der Einstiegsfrage würde die nächste Frage dann „Haben sie in der Schwangerschaft Alkohol getrunken?“ lauten.

Angesichts der schwer wiegenden individuellen Konsequenzen und der gesellschaftlichen Bedeutung von Alkoholkonsum in der Schwangerschaft müssten für die Prävention von alkoholbedingten angeborenen Schäden mindestens die gleichen Ressourcen zur Verfügung gestellt werden wie zur Erfassung von Chromosomenstörungen bereit stehen [9, 10]. Über ein generelles Screening bezüglich Alkoholkonsum in der Schwangerschaft sollte nachgedacht werden. Dafür würde sich sogar ein Kurzfragebogen eignen (s. Kap. 2 und Kap. 11).

---

#### Literatur:

1. **Barr HM, Streissguth AP.** Identifying maternal self-reported alcohol use associated with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcoholism* 2001; 25: 283–7.
2. **Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, BzgA (Hrsg.).** Kurzintervention bei Patienten mit Alkoholproblemen. Ein Beratungsleitfaden für die ärztliche Praxis. Köln: BzG A, 2001.
3. **Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, BzG A (Hrsg.).** Alkoholfrei durch die Schwangerschaft. Beratungsmanual für die Schwangerenvorsorge. Köln: BzG A, 2002.
4. **Chang G.** Alcohol-screening instruments for pregnant women. *Alcohol Research & Health* 2001; 25: 204–9.
5. **Loop KQ, Nettleman MD.** Obstetrical textbooks. Recommendations about drinking during pregnancy. *Am J Prev Med* 2002; 23: 136–8.
6. **Löser H.** Alkohol in der Schwangerschaft: Mütterliche Konflikte und präventive Beratung. In: Mundle G, Buchkremer K (Hrsg.). *Sucht und Schwangerschaft*. Sonderheft der Zeitschrift *Sucht*, 1999.
7. **Serdula M, Williamson DF, Anda RF, Byers T.** Trends in alcohol consumption by pregnant women. 1985 through 1988. *JAMA* 1991; 265: 876–9.
8. **Siedentopf JP, Nagel M, Büscher U, Dudenhausen JW.** Alkohol konsumierende Schwangere in der Schwangerenberatung: Prospektive, anonymisierte Reihenuntersuchung zur Abschätzung der Prävalenz. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101. A2623–6.

9. **Spohr HL.** Nikotin und Alkohol in der Schwangerschaft In: Dudenhausen JW: Prägravide Risiken. Frankfurt am Main: U&M Verlagsgesellschaft, 1995.
10. **Spohr HL, Willms J, Steinhausen HC.** The fetal alcohol syndrome in adolescence. Acta Paediatr 1994; 404: 19–26.
11. **Vonau M, Motztet K, Stenzel S.** Wehencocktail mit Rhizinusöl – eine schnelle und sichere Alternative? Die Hebamme 2004; 17: 220–4.



## 4 Gesundheitsfördernde und -schädigende Aspekte des moderaten Alkoholkonsums

*Peter Feick, Stephan L. Haas, Manfred V. Singer*

### Einleitung

Alkoholischen Getränken kommt in vielen Kulturen und Gesellschaften seit jeher eine wichtige Bedeutung zu. Seit Jahrtausenden wird Alkohol konsumiert und seit ebenso langer Zeit untersucht man die Zusammenhänge zwischen Alkoholkonsum und seinen positiven und negativen Wirkungen auf die Gesundheit. Während allgemein anerkannt ist, dass Alkoholmissbrauch zu zahlreichen körperlichen, seelischen und sozialen Schäden führen kann, ist mäßiger oder „moderater“ Alkoholkonsum ein fester Bestandteil unserer Alltagskultur und wird allgemein akzeptiert. So sind Redensarten wie „Ein Gläschen in Ehren sollte niemand verwehren“ nahezu jedermann geläufig. Darüber hinaus suggerieren Werbesprüche wie „Die frohe Botschaft vom gesunden Wein“ eine gesundheitsfördernde Wirkung von alkoholischen Getränken. Sie sollten aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass Alkohol (Ethanol) – auch in Form eines Getränkes – kein Medikament ist. Auch wenn alkoholische Getränke für viele Deutsche zum täglichen Leben dazugehören und moderater Alkoholkonsum sozial akzeptiert ist, erlaubt dies noch keine positiven Aussagen bezüglich der Gesundheit.

Die Wirkung von Alkohol ist ambivalent: Auf der einen Seite hellt Alkohol die Stimmung auf und erleichtert soziale Kontakte, auf der anderen Seite verursacht er aber auch weit reichende soziale und gesundheitliche Probleme, die sehr oft verdrängt werden. Unsere Gesellschaft ist hinsichtlich des Alkoholkonsums eher den „Permissivkulturen“ zuzuordnen, d. h. Alkoholkonsum ist erlaubt, Trunkenheit und andere pathologische Erscheinungen des Alkoholkonsums wie das Lenken eines Fahrzeuges unter Alkoholeinfluss, werden abgelehnt [42]. Die schädigenden gesundheitlichen Folgen werden mit dem Alkoholmissbrauch, nicht aber mit dem sozialen moderaten Alkoholkonsum in Verbindung gebracht. Ärzte und Wissenschaftler, die auf die möglicherweise schädlichen Seiten des moderaten Alkoholkonsums hinweisen, werden schnell in die Ecke der Spielverderber und Abstinenzler gestellt – stören sie doch die kollektive Verdrängung und die Interessen der Hersteller von alkoholischen Getränken.

Bisher ist es üblich, die Verantwortung für die Alkohol-Folgeschäden dem Individuum zuzuordnen. Die Auswirkungen einer massiven Werbung für alkoholische Getränke werden dagegen als marktkonform ange-

sehen. Der Konsum von Alkohol ist aber nicht allein die Angelegenheit jedes Einzelnen sondern betrifft auch den Verbraucherschutz. In diesem Sinn hat die Bundesregierung vor einigen Jahren bereits ein Forschungsvorhaben zum Thema „Alkoholkonsum und Krankheiten“ in Auftrag gegeben, das im Jahr 2000 in der Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit veröffentlicht wurde [8]. Die darin veröffentlichten Daten stehen im deutlichen Widerspruch zu den Werbeaussagen der Getränke-Industrie.

Was ist aber aus gesundheitlicher Sicht das „rechte Maß“, was das „Übermaß“? Dafür kann es – trotz aller epidemiologischer Daten – nur eine individuelle Antwort geben. Die Risiken sind für jeden Menschen unterschiedlich, so dass allgemeine Ratschläge und Empfehlungen nicht sinnvoll sind. Im Nachfolgenden wird die derzeitige Datenlage bezüglich der Auswirkungen des moderaten Alkoholkonsums unter wissenschaftlichen Kriterien analysiert.

## **Moderater Alkoholkonsum – Definition und Zahlen**

Die Bezeichnung „moderat“ stammt vom lateinischen Wort „moderari“, was im Deutschen „mäßigen, zügeln, lenken“ bedeutet. Der Begriff „mäßig“ als Bezeichnung für die Menge des konsumierten Alkohols kann aber mindestens fünf verschiedene Bedeutungen haben [19]. Die älteste Bedeutung dieses Begriffes ist die von „nicht

zu einer Vergiftung führend“. Der Begriff wird aber ebenfalls im Sinne von „statistisch normal“, „nicht gesundheitsschädigend“, „problemlos“ und „optimal“ gebraucht. In Abhängigkeit von dem betrachteten Zusammenhang, in dem der Begriff „moderat“ Verwendung findet, variiert auch die als moderat bezeichnete Alkoholmenge. Eine „optimale“ moderate Alkoholaufnahme ist die Menge, bei der die Morbiditäts- und Mortalitätsrate am geringsten ist. Allerdings wird moderater Alkoholkonsum in den verschiedenen Ländern und Kulturkreisen sehr unterschiedlich definiert. Die Angaben variieren zwischen 2,7 und 182 g reinem Alkohol pro Tag, wobei 182 g einer Menge von mehr als 2 Litern Wein entsprechen [8]. Unter gesundheitlichen Aspekten kann diese Menge mit Sicherheit als schädlich angesehen werden.

In Deutschland wird als moderat, also gesundheitlich unbedenklich, ein täglicher Alkoholkonsum für Männer bis 40 g und für Frauen bis 20 g pro Tag angegeben. 1997 definierte die Weltgesundheitsorganisation 10–30 g Alkohol pro Tag als „moderat“, 1999 die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. 20 g pro Tag. In den 2005 veröffentlichten Ernährungsrichtlinien des amerikanischen Gesundheitsministeriums [11] wird als „moderat“ 20 g für Männer und 10 g für Frauen angegeben. Je nach Alkoholgehalt der verschiedenen Getränketypen entspricht eine Menge von 20 g Alkohol etwa 0,5 l Bier, 0,25 l Wein oder 0,06 l Spirituosen (Tab. 1).



Tab. 1: Angabe des Gehaltes an reinem Alkohol (in g) von einigen alkoholischen Getränken. Nach einer internationalen Konvention von 1998 sind in einem „Standarddrink“ 10 g Alkohol.

	<b>Alkoholgehalt in Volumen-%</b>	<b>Alkoholgehalt pro Liter in g</b>	<b>Alkoholgehalt üblicher Trinkmengen</b>
<b>Bier</b>			
Pils	5 %	40 g	13,3 g in 0,33 l
Helles Bier	5%	40 g	20 g in 0,5 l
Weizenbier	5 %	40 g	20 g in 0,5 l
Alkoholfreies Bier	max. 0,5 %	max. 4 g	max. 2 g in 0,5 l
<b>Wein</b>			
Wein, leicht	10 %	80 g	10 g in 0,125 l 20 g in 0,25 l
Wein, schwer	13 %	104 g	13 g in 0,125 l 26 g in 0,25 l
<b>Deutscher Sekt</b>			
	11 %	88 g	8,8 g in 0,1 l
<b>Sherry</b>			
	17–19,5 %	136–156 g	6,8–7,8 g in 0,05 l
<b>Spirituos</b>			
Likör	25–45 %	200–360 g	4–7,2 g in 0,02 l
Whisky, Cognac	40 %	320 g	9,6 g in 0,03 l

In vielen epidemiologischen Studien beruhen die Schlussfolgerungen auf den pro Zeiteinheit konsumierten „Standarddrinks“. Allerdings gibt es auch hier unterschiedliche Definitionen, die zwischen 8 und 13,6 g Alkohol pro Drink liegen. Nach dem „International Center for Alcohol Policies“ von 1998 enthält ein Standarddrink 10 g reinen Alkohol (entsprechend 0,25 l Bier, 0,125 l Wein und 0,03 l Spirituos).

Die Empfehlung von niedrigeren Alkoholmengen für Frauen liegt darin begründet, dass Frauen eine besondere Suszeptibilität gegenüber Alkohol aufweisen. Bereits 1976 wurde gezeigt, dass gesunde Frauen beim Konsum gleich großer Mengen Alkohols höhere Blutalkoholwerte erreichten als

gesunde Männer [18]. Außerdem scheint bei Frauen das Risiko, an einer Leberzirrhose zu erkranken, bei einer niedrigeren Trinkmenge gegeben als bei Männern. Auch sind die Zeiträume, nach denen Frauen bei fortgesetztem Alkoholkonsum eine Leberzirrhose oder andere internistische oder auch neurologische Erkrankungen entwickeln, gegenüber Männern deutlich kürzer. Als mögliche Erklärung hierfür werden zum einen die unterschiedlichen Verteilungsvolumina der Körperflüssigkeiten zwischen den Geschlechtern diskutiert, die u.a. durch den unterschiedlichen Fettanteil an der Gesamtkörpermasse begründet ist [25]. Zum anderen wird die geringere Konzentration alkoholabbauender Enzyme in der Magen- und Dünndarm-

schleimhaut von Frauen dafür verantwortlich gemacht [32]. Durch den geringeren Abbau von Alkohol im Bereich von Magen und oberem Dünndarm resorbieren Frauen gegenüber Männern eine höhere Alkoholmenge, was zu den beobachteten höheren Alkoholspiegeln führen könnte und als Erklärung für die erhöhte Empfindlichkeit von Frauen gegenüber Alkohol angeführt wird.

Der durchschnittliche Alkoholkonsum in Deutschland betrug im Jahr 2003 pro Kopf 10,2 Liter an reinem Alkohol. Damit belegt Deutschland hinsichtlich des gesamten Alkoholkonsums pro Kopf in der Rangfolge der EU- und weiterer ausgewählter Staaten Platz 5 hinter Luxemburg, Ungarn, Irland und Tschechien [27]. Auch wenn der Alkoholkonsum in den vergangenen drei Dekaden geringfügig gesunken ist, liegt dieser Wert auf einem hohen Niveau und liefert eine klare Erklärung dafür, dass die gesundheitlichen, sozialen und wirtschaftlichen Schäden einen möglichen gesundheitlichen Nutzen weit übersteigen.

1,7 Mio. Menschen sind in Deutschland alkoholabhängig, 1,7 Millionen betreiben einen Alkoholmissbrauch und 10,4 Millionen betreiben einen riskanten Alkoholkonsum [7]. Pro Jahr sterben 40.000 Menschen an den Folgen des Alkoholmissbrauchs. Insgesamt entstehen der Volkswirtschaft jährlich Kosten von 20 Mrd. Euro.

Bei einer Repräsentativerhebung im Jahr 2000 bezüglich des Alkoholkonsums in den letzten 12 Monaten

gaben 16,3% der 7143 befragten Personen im Alter von 18–59 Jahren an, mindestens riskant Alkohol zu trinken (Männer >30 g, Frauen >20 g Alkohol pro Tag). 78,2% tranken risikoarm (Männer <30 g, Frauen <20 g Alkohol pro Tag) und nur 5,5% lebten abstinent [20]. Auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet bedeutet dies, dass mehr als drei Viertel der 18- bis 59-Jährigen moderat Alkohol konsumieren.

### **Hinweise zur gesundheitsfördernden Wirkung von moderatem Alkoholkonsum**

Über die Wirkung eines täglichen moderaten Alkoholkonsums auf die Gesundheit des Menschen gibt es nur wenige wissenschaftlich gesicherte Aussagen. Die meisten Veröffentlichungen beschäftigen sich mit dem kardiovaskulären System. Dabei deuten die bisherigen Forschungsergebnisse darauf hin, dass geringer bis moderater Alkoholkonsum von 10 bis 30 g pro Tag einen protektiven Effekt auf die koronare Herzkrankheit [47] und den ischämischen Schlaganfall [35] hat. In einigen Studien ging ein moderater Alkoholkonsum mit einer Senkung des Risikos für die koronare Herzkrankheit um 20–30% einher [36]. Diese protektive Wirkung scheint sich aber nur dann zu zeigen, wenn keine anderen Risikoerkrankungen wie Herzrhythmusstörungen, arterieller Hypertonus oder Stoffwechselstörungen vorliegen und gilt bei Personen ab

dem 50. Lebensjahr. Dabei wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen alkoholischen Getränken bezüglich ihrer Wirkung auf das Erkrankungsrisiko festgestellt. Der protektive Effekt des Alkohols beruht zum einen auf seiner positiven Wirkung auf HDL-Cholesterin und auf seinem Einfluss auf die Blutgerinnung, indem Alkohol (ähnlich wie Acetylsalicylsäure), durch Verhinderung der Blutgerinnselbildung das Risiko für einen Myokardinfarkt senkt [35].

Voreilige Rückschlüsse, dass durch moderaten Alkoholkonsum (und seine Effekte auf das kardiovaskuläre System) die Mortalität der Gesamtbevölkerung um ca. 3–4% gesenkt werden könnte [47], sind mit Vorsicht zu interpretieren, da sie vielfach das Ergebnis einer einseitigen Auswahl und Darstellung von Teilaspekten umfangreicher Untersuchungen auf diesem hinsichtlich Ursache und Wirkung komplexen Gebiet sind.

Darüber hinaus gibt es einige Studien über die positiven Auswirkungen des moderaten Alkoholkonsums auf einige eng umgrenzte Krankheitsbilder.

So konnten einige Studien dem moderaten Alkoholkonsum signifikante protektive Eigenschaften gegenüber einer *Helicobacter-pylori*-Infektion des Magens zuschreiben [5, 29]. Der für die protektive Wirkung verantwortliche Mechanismus wird in einer gesteigerten Eradikation des Keims durch die desinfizierende Wirkung des Ethanols vermutet.

Es gibt auch Hinweise, dass Menschen mit moderatem Alkoholkonsum ein geringeres Risiko für die Entstehung von Gallensteinen haben als Abstinenzler [44]. Daneben erschienen Studien, die positive Auswirkungen des moderaten Alkoholkonsums auf kognitive Fähigkeiten, das Auftreten von Demenz und die Inzidenz der Alzheimer-Krankheit belegten [12, 31]. Eine mögliche Ursache hierfür könnte die positive Wirkung des Alkohols auf die zerebrale Durchblutung sein.

Hierbei sind die Berichte über die positiven Auswirkungen aber mit Vorsicht zu betrachten, da es sich meist um einzelne Studien handelt und große kontrollierte Studien noch nicht zur Verfügung stehen.

## **Gesundheitsschädigende Wirkung von moderatem Alkoholkonsum**

Mit Ausnahme des Herzens und der Gefäße hat moderater Alkoholkonsum sehr wahrscheinlich auf alle anderen Organe bzw. Organsysteme keine protektive, sondern eher eine gesundheitsschädigende Wirkung.

Am bekanntesten sind die alkoholbedingten Erkrankungen der Leber, des wichtigsten Entgiftungsorgans, das auch den Großteil des Alkohols im Körper abbaut und dadurch in erster Linie Schaden nimmt. Die Häufigkeit von Fettleber, Leberfibrose und Leberzirrhose korreliert eng mit dem täglichen Alkoholkonsum. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen, die

eine hepatotoxische Schwellendosis von 40 g Alkohol pro Tag nahe legten, zeigen neuere Daten, dass das Risiko für eine Leberzirrhose bereits bei einem täglichen Konsum von 24 g pro Tag bei Männern und 12 g pro Tag bei Frauen signifikant ansteigt [2, 3]. Bei einer bereits vorhandenen Leberentzündung wie einer chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion ist selbst ein moderater Alkoholkonsum schädlich. Schon bei mehr als 10 g Alkohol pro Tag vermehrt sich das Hepatitis-C-Virus deutlich schneller und es kommt infolgedessen zu einem progressiveren Verlauf der Lebererkrankung [37]. Diese Patientengruppe sollte daher vollständig auf Alkohol verzichten.

Regelmäßiger Alkoholkonsum steigert aber auch das Risiko für eine Reihe von Tumorerkrankungen. Mit zunehmender Alkoholmenge steigt das Krebsrisiko. Alkohol selbst ist zwar nicht krebserregend, gilt aber als Kokarzinogen. Durch Alkohol vorgeschädigte Zellen sind durch Kanzerogene, zu denen z.B. Nitrosamine gehören, besonders angreifbar. Diese werden über die Nahrung aufgenommen oder in der Leber aus Vorstufen synthetisiert [46].

Wurde bisher ein erhöhtes Karzinomrisiko nur mit einem hohen Alkoholkonsum (mehr als 80 g pro Tag) in Verbindung gebracht, so zeigen neuere Studien, dass selbst moderater Alkoholkonsum mit einem bis zu zweifach erhöhten Risiko einhergeht, an einem Karzinom des Aerodigestivtraktes (Oropharynx, Larynx, Ösophagus) zu erkranken. Bereits der täg-

liche Konsum von einem „Drink“ (10 g Alkohol) erhöht das Risiko, an einem Malignom zu erkranken, um bis zu 30% [23]. Zu beachten ist, dass sich bei gleichzeitigem Nikotinkonsum das Risiko, an einem Malignom zu erkranken, nicht nur addiert sondern potenziert („synergistische Wirkung“) (Tab. 2).

Chronischer Alkoholkonsum erhöht sehr wahrscheinlich auch das Risiko für die Entwicklung kolorektaler Karzinome. Als gesichert gilt ein solcher Zusammenhang für das Rektumkarzinom: Bei Biertrinkern, die mehr als einen Liter pro Tag trinken, ist das Risiko dreifach erhöht. Allerdings kommt es schon bei Alkoholkonzentrationen von 0,5 bis 2,0 Promille – Werte, die auch bei gesellschaftlich akzeptiertem Alkoholkonsum auftreten – neben einer direkten Mukosaschädigung durch Alkohol zu DNA-Schädigungen, die durch Acetaldehyd verursacht werden [38, 39]. Es wird postuliert, dass Alkohol auf dem Blutweg zur Rektumschleimhaut gelangt, von dort in das Darmlumen diffundiert und von Bakterien zu Acetaldehyd abgebaut wird. Dieses gilt als gesicherte kanzerogene Substanz und kann zur Bildung eines Rektumkarzinoms führen [4].

Eine Meta-Analyse von 53 epidemiologischen Studien, die sich mit der Frage beschäftigten, inwieweit Alkohol und Nikotin Risikofaktoren für Brustkrebs sind, ergab, dass Alkohol eindeutig ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung des Mammakarzinoms ist. Das Risiko nimmt mit

Tab. 2: Konsum alkoholischer Getränke und Krebsrisiko (nach [23]). #: Es gibt keinen überzeugenden Anhalt dafür, dass regelmäßiger Alkoholkonsum zu einem erhöhten direkten Risiko für die Entstehung des Pankreaskarzinoms führt; sehr wahrscheinlich erhöht Alkohol allerdings indirekt über die Entstehung einer chronischen Pankreatitis das Karzinomrisiko.

Lokalisation	Anzahl der Studien	Kausalität	Anstieg des Risikos in % pro Drink	Synergismus mit Tabakkonsum
Mundhöhle	30	+	30	+
Pharynx	25	+	30	+
Larynx	20	+	30	+
Ösophagus	30	+	30	+
Leber	25	+	20	0
Brustdrüse	60	+	10	0
Kolon	45	±	5	0
Rektum	45	±	5	0
Lunge	15	0	0	0
Magen	45	0	0	0
Pankreas	30	#	0	0
Harnblase	20	0	0	0
Uterus	5	0	0	0
Ovar	10	0	0	0
Prostata	5	0	0	0
Melanom	5	0	0	0

steigendem Alkoholkonsum zu. Pro 10 g Alkohol pro Tag erhöht sich das Risiko um 7%. Frauen, in deren Familien gehäuft Brustkrebs aufgetreten ist, sollten daher weitgehend auf Alkohol verzichten. Diese lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung bestätigt die schon seit längerem bestehende Auffassung, dass für Alkohol kein Schwellenwert existiert. Auch geringe Alkoholmengen führen zu einem signifikanten Anstieg des Krebsrisikos [45].

## Alkoholkonsum und Schwangerschaft

Alkohol in der Schwangerschaft ist die häufigste und bedeutsamste teratogene Noxe und eine der häufigsten Ursachen einer geistigen Retardierung bei Kindern. Die Erstbeschreibung dieses Phänomens, das man als Alkoholembyopathie oder fetales Alkohol-Syndrom (FAS) bezeichnet, erfolgte 1968 durch Lemoine in Nantes/

Frankreich [21]. Darunter wird eine Schädigung des Kindes verstanden, die durch übermäßigen und dauerhaften Alkoholenuss der Mutter während der Schwangerschaft verursacht wird.

Um das Mehrfache häufiger als das Vollbild der Alkoholembryopathie sind einzelne, durch Alkohol verursachte Schädigungen, zu denen die alkoholtoxische Enzephalopathie und komplexe Hirnfunktionsstörungen zählen. Diese treten mit einer Prävalenz von 1:300 Neugeborenen auf und werden als sog. embryofetale Alkohol-Effekte (FAE) bezeichnet [22].

Bei circa 800.000 Geburten pro Jahr und einer Prävalenz der Alkoholkrankheit bei Frauen von 1–2% werden mindestens 8000 Kinder von alkoholkranken Müttern in Deutschland geboren; davon zeigen ca. 2200 Neugeborene das Vollbild einer Alkoholembryopathie [22].

Die Diagnose der Alkoholembryopathie wird allein klinisch gestellt und beruht auf den typischen kraniofazialen Veränderungen sowie Minor- und Majoranomalien. Ferner werden Veränderungen des Zentralnerven-

systems einschließlich komplexer Hirnleistungsstörungen, Verhaltensstörungen und Wesensveränderungen beobachtet. An Verhaltensauffälligkeiten finden sich besonders häufig Hyperaktivität, Impulsivität, vermehrte Ablenkbarkeit, riskantes Verhalten, persistierende Infantilität und soziale Reifungsstörungen [41]. Ein spezifisches Muster von neurologischen oder psychiatrischen Veränderungen, das eindeutig auf eine alkoholtoxische Genese hinweist, konnte allerdings bisher nicht nachgewiesen werden.

Die Schädigung des Kindes ist abhängig von der Dauer, der Menge und der Art und Weise des Trinkens während der Schwangerschaft. Aber auch schon ein geringer Alkoholkonsum während der Schwangerschaft oder vereinzelte Trinkexzesse können zu erheblichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen des ungeborenen Kindes führen (Tab. 3).

Alkohol wird nach dem Trinken rasch aus dem Magen und oberen Dünndarm ins Blut aufgenommen, wobei maximale Alkoholkonzentrationen im Blut ein bis zwei Stunden

Tab. 3: Mögliche Folgen des Alkoholkonsums während der Schwangerschaft.

Alkoholkonsum der Mutter	Alkoholmenge	Mögliche Folgen
chronisch	> 40 g pro Tag	Fetales Alkohol-Syndrom (FAS)
	> 20 g pro Tag	Fetale Alkohol-Effekte (FAE)
mäßig	1–2 Drinks pro Tag	Kognitive Störungen, psychiatrische Auffälligkeiten
gelegentlich	„Binge-drinking“ z.B. bei Feiern, am Samstagabend oder im Karneval	Bis zu FAS typische Schädigungen (abhängig vom Zeitpunkt der Schwangerschaft)

nach dem Trinken erreicht werden. Zwischen dem Blutkreislauf der Mutter und dem des Embryos gibt es keine direkte Verbindung. Der Stoffwechsel erfolgt über die Plazenta. Alkohol, aber auch Nikotin, Medikamente und bestimmte Drogen können ungehindert die Plazenta passieren. Im Blut des Kindes erreicht der Alkohol rasch die gleiche Konzentration wie in dem der Mutter.

Der Abbau des Alkohols erfolgt hauptsächlich durch das Enzym Alkohol-Dehydrogenase in der Leber. Dieses Enzym liegt nur in begrenztem Maße in den Leberzellen vor und kann seine Aktivität auch bei hoher Alkoholkonzentration nicht beschleunigen. Daher erfolgt der Abbau des Alkohols fast linear mit einer festen Rate zwischen 0,1 und 0,2 Promille pro Stunde. Bei hohen Blutalkoholkonzentrationen ab rund 1,0 Promille oder bei chronischer Alkoholaufnahme steht dem Körper noch ein weiterer Abbauweg zur Verfügung, das mikrosomale ethanoloxidierende System (MEOS). In beiden Fällen entsteht Acetaldehyd, das – wie bereits erwähnt – als Kanzerogen für den Körper ein noch stärkeres Zellgift ist als Alkohol. Es wird daher sofort von dem Enzym Acetaldehyd-Dehydrogenase weiter umgebaut. Im Normalfall geschieht dies mit der gleichen Rate wie der erste Schritt des Alkoholabbaus, so dass sich Acetaldehyd nicht im Körper anreichern kann [14].

Für die Alkoholexposition des Embryos ist es bedeutsam, dass die für den Alkoholabbau entscheidenden

Enzymaktivitäten der Alkohol-Dehydrogenase und der Acetaldehyd-Dehydrogenase erst mit etwa zwei Monaten entwickelt sind. Zudem arbeitet die Alkohol-Dehydrogenase bei Embryonen, verglichen mit einem Erwachsenen, nur mit einer Leistung von vier Prozent und erreicht erst bei einem Fünfjährigen die Leistung eines Erwachsenen [34]. Der Embryo kann so den über die Plazenta aufgenommenen Alkohol nur sehr eingeschränkt abbauen.

Alkohol und Acetaldehyd wirken besonders in der Phase des schnellen Wachstums im Rahmen der Organogenese. Sie schädigen Zellen und behindern verschiedenste Wachstums- und Differenzierungsprozesse. Alkohol und Acetaldehyd wirken beim Embryo und Fetus direkt zytotoxisch, wachstumshemmend, teratogen, neurotoxisch und suchterzeugend [1, 6, 10, 28, 40]. Die Neugeborenen haben oft Untergewicht und wachsen auch später langsamer als gesunde Kinder. Sie weisen häufig am Skelett und an verschiedenen Organen wie Herz, Nieren und Genitalien Fehlbildungen auf. Typisch sind auch ein zu kleiner Kopf, Anomalien im Bereich der Augen sowie Gesichtsfehlbildungen. Besonders betroffen von der fehlerhaften Zellteilung ist das Gehirn. Viele dieser Kinder sind mehr oder minder geistig behindert.

Eine lineare Beziehung zwischen der in der Schwangerschaft aufgenommenen Alkoholmenge und dem klinischen Schweregrad der Schädigung kann jedoch bis heute nicht gesichert

werden. Zwar liegen verlässliche Daten vor, die zeigen, dass es Mütter gibt, die zwischen 50 und 100 g Alkohol täglich getrunken hatten und schwer geschädigte Kinder zur Welt gebracht haben; umgekehrt gibt es Mütter, die täglich exzessiv tranken (300 bis 350 g) und deren Kinder dennoch nur geringe Fehlbildungen aufwiesen. Es erkrankten auch nicht alle Kinder alkoholkranker Mütter an einer Alkoholem-bryopathie, sondern lediglich 30–40% [22].

Offensichtlich stellt die von der Mutter konsumierte Alkoholmenge nicht allein ein Maß dafür dar, ob Schäden beim Kind vorliegen und wie gravierend sie sind. Dies deutet darauf hin, dass neben der Trinkmenge individuelle, bisher nicht bekannte Faktoren vorliegen, die das Ausmaß der Schädigung bestimmen. In der Zwischenzeit gelten auch das Alter und die Ernährung der Mutter (z.B. Vitaminmangel) sowie die Einnahme von zusätzlichen Suchtstoffen als Ko-Risikofaktoren für die Entstehung des fetalen Alkoholsyndroms [9]. Jedoch werden Kinder mit einem voll entwickelten fetalen Alkoholsyndrom so gut wie immer von Müttern geboren, die während der Schwangerschaft schwer tranken (regelmäßig zwei oder mehr Drinks pro Tag oder gelegentlich fünf bis sechs Drinks), alkoholbezogene Probleme aufwiesen bzw. bei denen die Diagnose eines Alkoholmissbrauchs gestellt werden konnte [9].

In verschiedenen Studien beim Menschen und in Tierversuchen wurde versucht, eine lineare Korrelation

zwischen Alkoholmenge und dem Schweregrad der Alkoholschädigung beim Kind sowie eine Schwellendosis der Schädigung zu finden. Die größte und umfassendste Untersuchung einer europäischen konzertierten Aktion »EUROMAC«, die als Maßstab der kindlichen Schädigung das Geburtsgewicht zugrunde legte, kam zu dem Ergebnis, dass der tägliche Konsum eines Standarddrinks (10 g reiner Alkohol) »keinen schädlichen Effekt auf das embryofetale Wachstum zu haben scheint« [13]. Im Bereich von 60 g pro Woche (ca. 8 g pro Tag) wurde hiermit ein Grenzwert der Verträglichkeit festgelegt, der sich jedoch nur auf das Geburtsgewicht bezog und neurologisch-psychiatrische Parameter in die Untersuchung nicht mit einschloss.

In allen Untersuchungen bei Mensch und Tier wird aber übereinstimmend und plausibel hervorgehoben, dass das Gehirn das empfindlichste Organ für die pränatale Alkoholwirkung ist. Daher sind die sensitiveren Parameter zur Abschätzung des Alkoholschadens die toxischen Folgen am Zentralnervensystem wie Verhaltensveränderungen und geschädigte Hirnfunktionen. Aus diesem Grund liegt eine neurotoxische Schwellendosis niedriger als die oben genannten 8 g pro Tag [30, 48, 49]. Es wurde weiterhin nachgewiesen, dass sich der Intelligenz-Quotient von Kindern irreversibel um 7 IQ-Punkte vermindert, wenn Schwangere täglich 29 g Alkohol trinken [43].

Darüber hinaus lieferten Tiermodelle den Nachweis, dass alkoholbe-



dingte fetale Schädigungen dosisabhängig sind, und zeigten deutlich, dass die Spitzenwerte des Alkohols im Blut der Mutter sowie das Trinkmuster (z. B. Trinkexzesse) die wichtigsten Faktoren für das Ausmaß alkoholbedingter angeborener Fehlbildungen sind. Dies bedeutet, dass das Trinkmuster des „Binge drinking“, also des gelegentlichen schweren Trinkens, z.B. am Wochenende oder bei Karnevalsfeiern (definiert als fünf oder mehr Drinks bei einer Gelegenheit), das höchste Risiko birgt. So fanden *Pierce* und *West* [33] bei Verabreichung der gleichen Gesamtmenge Alkohol an schwangere Ratten in einer einmaligen Dosis („Binge drinking“), verglichen mit einer kontinuierlichen Gabe, ein signifikant geringeres Hirngewicht bei den Jungtieren in der „Binge drinking“-Gruppe.

Über die Effekte des „Binge drinkings“ beim Menschen gibt es in der Literatur nur wenige Daten. In einer südafrikanischen Studie aber berichtete nahezu die Hälfte der Mütter von Kindern mit FAS über den Konsum von bis zu 12,6 Drinks pro Woche während des ersten Trimesters der Schwangerschaft, von denen sie mehr als die Hälfte (7,3 Drinks) allein am Samstag getrunken haben [26]. Ein einmaliges wöchentliches „Binge drinking“ ist außerdem assoziiert mit funktionellen Defiziten, einschließlich eines reduzierten Geburtsgewichtes [17].

Obwohl das Risiko für den Fetus mit der Dauer der Alkoholeinwirkung wächst, ist der Zeitpunkt in Bezug auf die vulnerablen Bereiche des Gehirns

ebenfalls wichtig. Experimentelle Daten haben gezeigt, dass Alkohol in allen Phasen der Entwicklung das Gehirn schädigen kann, und dass diese Effekte dosisabhängig sind [24]. Beispielsweise führt ein Kontakt des Embryos mit hohen Alkoholspiegeln in der frühen Phase der Embryonalentwicklung zu ausgeprägten Veränderungen in der Hirnentwicklung und von kognitiven Funktionen. Stärkerer oder exzessiver Alkoholkonsum in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft kann die Vernetzung der Nervenzellen untereinander blockieren und so spezifische Funktionseinbußen im Gehirn nach sich ziehen. Wissenschaftliche Studien deuten darauf hin, dass unvernetzte Hirnzellen absterben und sich so die Größe des embryonalen Gehirns verringert.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es jedoch noch keine ausreichenden klinischen Studien am Menschen, die in geeigneter Weise Expositionszeitpunkt und Trinkmuster, wie z.B. schweres Trinken in den frühen Wochen der Schwangerschaft und/oder eine begrenzte Anzahl an „Binge-drinking“-Episoden, mit Schäden beim Neugeborenen assoziieren.

Eine Ursache für den Mangel an Daten ist, dass sich aus ethischen Gründen die Wirkung von Alkohol in der Schwangerschaft unter kontrollierten Bedingungen nicht untersuchen lässt. Dennoch oder gerade wegen des Fehlens ausreichender Daten sollte während der Schwangerschaft am besten vollständig auf Alkohol verzichtet werden.

Neueste Untersuchungen zeigen, dass Alkohol gezielt auf zwei verschiedene Moleküle in den Gehirnzellen wirkt. Während Alkohol einen exzitatorischen Glutamat-Rezeptor, den N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor blockiert, aktiviert es den Gamma-Aminobuttersäure-(GABA)-Rezeptor. Die Folge ist der Untergang von Nervenzellen. In einzelnen Hirnregionen werden bis zu 30% absterbender Nervenzellen beobachtet, während bei physiologischen Prozessen nur 1,5% degenerieren [15].

Die Suche nach weiteren Mechanismen, die den alkoholbedingten Schädigungen zugrunde liegen, dauert an. Zu den in Frage kommenden Faktoren zählen die Toxizität von Acetaldehyd, Plazenta-Fehlfunktionen, eingeschränkte Ernährung und Sauerstoffmangel des ungeborenen Kindes, anomaler Prostaglandin-Stoffwechsel und die Bildung von freien Radikalen. [16].

## **Keine allgemeine Empfehlung möglich**

In der öffentlichen Aufmerksamkeit stehen die sozialen und gesellschaft-

lichen Folgen von Alkoholmissbrauch, weniger die gesundheitlichen Gefahren bei mäßigem Konsum. Über die Wirkung des moderaten Alkoholkonsums auf die Gesundheit besteht noch viel Forschungsbedarf. Fest steht nur, Alkohol ist viel schädlicher als früher angenommen.

Die Empfindlichkeit gegenüber Alkohol ist allerdings von Mensch zu Mensch verschieden. Ein absolut sicherer Grenzwert, der für alle gilt, kann daher nicht angegeben werden. Die potenziellen Risiken und positiven Wirkungen des Alkohols sollten von Fall zu Fall abgewogen werden. Für den Einzelnen kann folgende Erkenntnis hilfreich sein: das Trinken von Alkohol ist selbst in moderaten Mengen mit einem gewissen Gesundheitsrisiko verbunden. Dieses Risiko steigt deutlich mit der konsumierten Alkoholmenge, ist aber selbst bei dem täglichen Genuss von einem Glas Bier oder Wein vorhanden. Daraus kann man den Schluss ziehen: weniger Alkohol ist besser. Ein risikofreies Alkoholtrinken gibt es nicht. Dies gilt erst recht in der Schwangerschaft. Deshalb ist ein Verzicht auf Alkohol während der Schwangerschaft der einzig richtige Weg.

## Literatur

1. **Abel EL.** Fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. New York, London: Plenum Press, 1984
2. **Becker U, Deis A, Sorensen TIA, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, et al.** Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996; 23: 1025–9.
3. **Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, et al.** Drinking habitus as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos study Group. *Gut* 1997; 41: 845–50.
4. **Bode JC, Parlesak A, Bode C.** (2005) Alkohol und Darm. In: Singer MV, Teysen S. (Hrsg.) Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten. Grundlagen – Diagnostik – Therapie. 2. Auflage. Heidelberg: Springer, 193–202.
5. **Brenner H, Bode G, Adler G, Hoffmeister A, König W, Rothenbacher D.** Alcohol as a gastric disinfectant? The complex relationship between alcohol consumption and current *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiology* 2001; 12: 209–14.
6. **Brown NA, Goulding EH, Fabro S.** Ethanol embryotoxicity: direct effects on mammalian embryos in vitro. *Science* 1979; 206: 573–5.
7. **Bundesministerium für Bildung und Forschung (Hrsg.).** Suchtforschung auf neuen Wegen. BMBF Publik, 2004.
8. **Burger M, Brönstrup A, Pietrzik K.** Alkoholkonsum und Krankheiten. Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit Band 134. Baden-Baden: Nomos-Verlagsgesellschaft, 2000.
9. **Chambers CD.** Fetal alcohol spectrum disorder. In: Preedy VR, Watson RR (eds.) *Comprehensive Handbook of alcohol related pathology*. Volume 1. London: Elsevier Academic Press, 2005: 349–60.
10. **Clarren SK, Astley SJ, Bowden DM.** Physical anomalies and development delays in nonhuman primate infants exposed to weekly doses of ethanol during pregnancy. *Teratology* 1988; 37: 561–9.
11. **Dietary Guidelines for Americans** (published jointly every 5 years by the Department of Health and Human Services (HHS) and the Department of Agriculture (USDA). 2005 (<http://www.healthier.us.gov/dietaryguidelines/>)
12. **Dufouil C, Ducimetier P, Alperovitch A.** Sex differences in the association between alcohol consumption and cognitive performance. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Am J Epidemiol* 1997; 146: 405–12.
13. **Florey CD, Taylor D, Bolumar F, Kaminski M, Olsen J et al.** EUROMAC. A European concerted action: maternal alcohol consumption and its relation to the outcome of pregnancy and child development at 18 months. *Int J Epidemiol* 1992; 21 (Suppl 1): S1–87.
14. **Hendriks HFJ.** Alkoholstoffwechsel. In: Singer MV, Teysen S. (Hrsg.) Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten. Grundlagen – Diagnostik – Therapie, 2. Auflage. Heidelberg: Springer, 2005: 89–98.
15. **Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ, Wozniak DF, Koch C, et al.** Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science* 2000; 287: 1056–60.
16. **ILSI Europe Alcohol Task Force.** Health issues related to alcohol consumption. Oxford: Blackwell Science, 2000.
17. **Jacobson JL, Jacobson SW, Sokol RJ, Ager JW.** Relation of maternal age and pattern of pregnancy drinking to functionally significant cognitive deficit in infancy. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 345–51.
18. **Jones BM, Jones MK.** Women and alcohol: intoxication, metabolism, and the menstrual cycle. In: Greenblatt M, Schuckit MA (eds) *Alcoholism problems in women and children*. New York: Grune and Stratton, 1976: 103–36.
19. **Kalant H, Poikolainen K.** Moderate drinking: concepts, definitions and public health significance. In: *Health related issues related to alcohol consumption*. ILSI Europe, Macdonald I (ed). Oxford: Blackwell Science, 1999, 2–25.
20. **Kraus L, Augustin R.** Repräsentativerhebung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland. *Sucht* 2001; 47, Sonderheft 1.

21. **Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, Menuet JC.** Les enfants de parents alcooliques. Anomalies observées à propos de 127 cas. *Ouest Méd* 1968; 21: 476–92.
22. **Löser H.** Alkohol und Schwangerschaft-Alkoholeffekte bei Embryonen, Kindern und Jugendlichen. In: Singer MV, Teyszen S. (Hrsg.) *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten. Grundlagen – Diagnostik – Therapie*, 2. Auflage. Heidelberg: Springer, 2005: 442–56.
23. **Longnecker MP, Enger S.** Epidemiologic data on alcoholic beverage consumption and of cancer. *Clinica Chimica Acta* 1996; 246: 121–41.
24. **Maier SE, Miller JA, Blackwell JM, West JR.** Fetal alcohol exposure and temporal vulnerability: regional differences in cell loss as a function of the timing of binge-like alcohol exposure during brain development. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 726–34.
25. **Mann K, Ackermann K, Güntziner A, Jung M, Morlock P, Mundle G.** Langzeitverlauf und Rückfallprophylaxe bei alkoholabhängigen Frauen und Männern. Unveröffentlichter Abschlussbericht zum BMBF-Projekt. Tübingen, 1996.
26. **May PA, Brooke L, Gossage JP, Croxford J, Adnams C, et al.** Epidemiology of fetal alcohol syndrome in a South African community in the Western Cape Province. *Am J Public Health* 90: 2000; 1905–12.
27. **Meyer C, John U.** Alkohol – Zahlen und Fakten zum Konsum. In: *Jahrbuch Sucht* 2005. Geesthacht: Neuland, 2005; 7–28.
28. **Miller MW.** Effects of pre- and postnatal exposure to ethanol on the total number of neurons in the principal sensory nucleus of the trigeminal nerve. Cell proliferation and neuronal death. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 1359–63.
29. **Murray LJ, Lane AJ, Harvey IM, Donovan JL, Nair P, Harvey RF.** Inverse relationship between alcohol consumption and active *Helicobacter pylori* infection: the Bristol *Helicobacter* project. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2750–5.
30. **Nanson JI, Hiscock M.** Attention deficits in children exposed to alcohol prenatally. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14: 656–61.
31. **Orgogozo JM, Dartiques JF, Lafont S, Letenneur L, Commenqes D, Salamon, et al.** Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol (Paris)* 1997; 153: 185–92.
32. **Piazza N, Vrbka JL, Yeager RD.** Telescoping of alcoholism in women alcoholics. *Int J Addictions* 1989; 24: 19–28.
33. **Pierce DR, West JR.** Blood alcohol concentration: a critical factor for producing fetal alcohol effects. *Alcohol* 1986; 3: 269–72.
34. **Pikkarainen PH, Rähii NCR.** Development of alcohol dehydrogenase activity in the human life. *Pediatr Res* 1967; 1: 165–8.
35. **Rehm J.** Moderater Alkoholkonsum. Gesamtmortalität und Morbidität. In: Singer MV, Teyszen S. (Hrsg.) *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten. Grundlagen – Diagnostik – Therapie*, 2. Auflage. Heidelberg: Springer, 2005: 577–87.
36. **Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ.** Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease. Meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Br Med J* 1999; 319: 1523–8.
37. **Schiff ER, Ozden N.** Hepatitis C and alcohol. *Alcohol Res Health*. 2003; 27: 232–9.
38. **Seitz HK, Püschl G.** The role of gastrointestinal factors in alcohol metabolism. *Alcohol & Alcoholism* 1997; 32: 543–9.
39. **Seitz HK, Simanowski UA, Homann N, Waldherr R.** 1998 Cell proliferation and its evaluation in the colorectal mucosa: effect of ethanol. *Z Gastroenterol* 36: 645–655.
40. **Shibley IA Jr, Carver FM, Pennington SN.** Ethanol differentially affects metabolic and mitotic processes in chick embryonic cells. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 460–6.
41. **Singer MV, Teyszen S.** Alkoholassozierte Organschäden. *Dt. Ärzteblatt* 2001; 98: A2109–20.
42. **Singer MV, Teyszen S.** Moderater Alkoholkonsum: Gesundheitsförderlich oder schädlich? *Dt. Ärzteblatt* 2002; 99: A1103–6.
43. **Streissguth AP, Hase JM, Clarren SK, Randels SP, La Due RA, Smith DF.** Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *J Am Med Association* 1991; 265: 1961–7.

44. **Taylor B, Rehm J, Gmel G.** Moderate Alcohol Consumption and the Gastrointestinal Tract. *Dig Dis* 2005; 23: 170–6.
45. **Teschke R, Göke R.** Alkohol und Krebs. In: Singer MV, Teyssen S. (Hrsg.) Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten. Grundlagen – Diagnostik – Therapie, 2. Auflage. Heidelberg: Springer, 2005: 349–64.
46. **Teyssen S, Singer MV.** Alkohol – das unterschätzte Gift. *Spektrum der Wissenschaft* 2004; Sonderheft Dossier Nr. 4: 66–75.
47. **Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, et al.** Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997; 337: 1705–14.
48. **West JR.** Alcohol and brain development. London: Oxford University Press, 1986.
49. **Zajac CS, Abel EL.** Animal models of prenatal alcohol exposure. *Int J Epidemiology* 1992; 21: 24–32.



# 5 Geschlechtsunterschiede bei Alkoholabhängigkeit

*Jana Wrase, Andreas Heinz*

## Einleitung

Alkoholismus betrifft Millionen von Frauen in der ganzen Welt. Trotzdem wird Alkoholabhängigkeit traditionell als eine „männliche“ Erkrankung verstanden. Tatsächlich war die Alkoholabhängigkeit lange Zeit überwiegend ein Problem der Männer. Auf vier betroffene Männer kam eine Frau. In den letzten Jahren hat sich dieses Verhältnis gewandelt. Wir sind derzeit bei einem Verhältnis von 3:1 und bewegen uns auf ein Geschlechtsverhältnis von 2:1 zu [24]. Die meisten Erkenntnisse über diese Erkrankung wurden bisher fast ausschließlich aus Studien an Männern gewonnen und werden bis heute automatisch auf beide Geschlechter verallgemeinert [5]. Aus diesem Grund werden in diesem Kapitel Forschungsergebnisse über alkoholabhängige Frauen und Männer miteinander verglichen.

## Trinkverhalten

Gesunde Frauen und Männer zeigen ein unterschiedliches Trinkverhalten: Frauen trinken weniger und seltener als Männer Alkohol, doch wenn sie trinken, betrinken sie sich häufiger bis zum Rausch [40]. Weiterhin berichten

sie im Gegensatz zu Männern, vor allem bei negativer Stimmung zu trinken [25].

Alkoholabhängige Männer und Frauen unterscheiden sich nicht bezüglich der durchschnittlichen, auf das Körpergewicht bezogenen Trinkmenge vor einer Entwöhnungsbehandlung. Der entscheidende Unterschied bezieht sich auf den zeitlichen Verlauf der Abhängigkeitsentwicklung: Frauen beginnen später als Männer, regelmäßig Alkohol zu konsumieren, entwickeln aber sehr viel schneller eine Abhängigkeitserkrankung, so dass das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der ersten stationären Behandlung wieder weitgehend übereinstimmt (Abb. 1) [24]. Bei Männern scheint die Entwicklung vom normalen Konsum zur Abhängigkeit ein Kontinuum darzustellen, wogegen es bei Frauen eher einen kategorialen Unterschied zwischen wenig bzw. gar keinem Alkoholkonsum und einer Abhängigkeit zu geben scheint.

Weiterhin suchen Frauen schneller professionelle Hilfe. Die Zeitspanne vom Eintritt der Abhängigkeit bis zur Aufnahme einer Behandlung ist im Vergleich zu den Männern wesentlich kürzer [24]. Diese Unterschiede gelten vor allem für ältere Patienten und Patientinnen [35]. Das spätere Auftreten

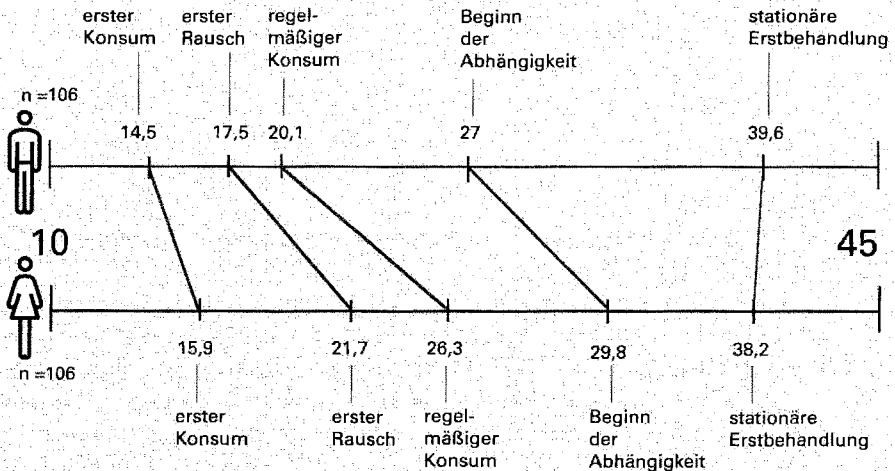


Abb. 1: Entwicklung der Alkoholabhängigkeit bei weiblichen und männlichen Patientinnen im Vergleich über die Lebensjahre (modifiziert nach [24]).

von alkoholassoziierten Problemen und ihr schnelleres Voranschreiten bei alkoholabhängigen Frauen im Vergleich zu Männern wird „Teleskop-Effekt“ genannt und wurde in mehreren Studien bestätigt [24].

mer noch einen durchschnittlich höheren Blutalkoholspiegel auf. Das ist eine der Ursachen warum Frauen schneller intoxiziert sind [18] und mit Alkohol verbundene medizinische Probleme, wie z. B. Gehirn-, Herz- und Leberschädigungen, bei Frauen schneller voranschreiten [29].

## Biologische Ebene

### Hormone und Enzyme

Frauen wiegen durchschnittlich weniger als Männer und ihr Körper enthält dadurch weniger Wasser. Trinken sie die gleiche Menge Alkohol wie Männer, haben sie meist eine höhere Konzentration des Alkohols im Blut (Blutalkoholspiegel) [7]. Selbst wenn man das unterschiedliche Gewicht und die unterschiedliche Fett-Wasser-Verteilung berücksichtigt, weisen Frauen im-

Das weibliche Gehirn ist im Vergleich zum männlichen stärkeren hormonellen Schwankungen ausgesetzt. Östrogene und andere den Menstruationszyklus begleitende hormonelle Veränderungen erzeugen geschlechtsspezifische Reaktionen auf Alkohol, die sich neurochemisch und im Verhalten manifestieren [23].



Im Tiermodell zeigte sich, dass Alkoholkonsum nur bei weiblichen Ratten zu einer Überstimulation des Stresshormons Cortisol führte. Die chronische Ausschüttung von Cortisol kann Veränderungen der zentralen Neurotransmission verursachen [36]. Bei männlichen alkoholabhängigen Patienten war die Ausschüttung von Cortisol mit einer Abnahme der Serotonintransporter im Hirnstamm verbunden, die sich bei Frauen nicht fand [12]. Möglicherweise spielen hier protektive Effekte des Östrogens auf Serotonintransporter eine Rolle.

Weiterhin gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede im „First-Pass-Metabolismus“ von Alkohol [44]. Bei Frauen findet man eine geringere Konzentration alkoholabbauender Enzyme in der Magen- und Dünndarmschleimhaut als bei Männern. Die niedrigere Abbaurate während der Resorption könnte erklären, warum Frauen bei gleicher Trinkmenge und gleichem Körpergewicht trotzdem höhere Blutalkoholspiegel aufweisen als Männer [8].

### **Zentrales Nervensystem**

Der größte Teil der Studien zeigt, dass das Ausmaß der hirnatrophischen Veränderungen bei alkoholabhängigen Frauen und Männern nicht signifikant verschieden ist. Berücksichtigt man jedoch die kürzere Dauer der Alkoholabhängigkeit und die insgesamt kleinere konsumierte Trinkmenge, verweist auch dieses Ergebnis auf eine erhöhte Vulnerabilität des

zentralen Nervensystems der Frau gegenüber den toxischen Wirkung des Alkohols [15]. Diese Befunde stehen im Einklang mit den Ergebnissen anderer Autoren, die trotz kürzerer Expositionszeit vergleichbare Schädigungen im Bereich der Skelettmuskulatur [45] oder in Bezug auf die Prävalenz der Leberzirrhose [29] fanden.

Eine Studie, die das unterschiedliche Gesamthirnvolumen berücksichtigte, fand sogar eine stärkere Ausprägung der Atrophie bei Frauen. Alkoholabhängige Frauen wiesen hier eine Volumenreduktion der grauen Substanz von 11,1% im Vergleich zu gesunden Frauen auf, während alkoholabhängige Männer im Vergleich zu gesunden Männern nur eine durchschnittliche Volumenreduktion von 5,6% zeigten. Bei Frauen wurde ein Verlust der weißen Substanz von 8,2% beobachtet, bei Männern von 5,3% [16, 30].

Eine weitere Untersuchung zeigte eine stärkere globale Hirnatrophie im Bereich des Hippocampus bei alkoholabhängigen Frauen. Damit war eine Region betroffen, die entscheidend für Gedächtnisprozesse ist [1]. Die Hirnatrophie scheint auch eine prognostische Relevanz zu haben. So korrelierte sie z.B. zum Zeitpunkt der Aufnahme in eine stationäre Behandlung negativ mit der Abstinenz nach sechs Monaten. Das bedeutet, dass mit zunehmender neurotoxischer Schädigung des zentralen Nervensystems eine Abstinenz weniger wahrscheinlich wird [24].

## Genetik

Bisher wurden in Zwillingsstudien überwiegend Männer untersucht, bei denen regelmäßig genetische Risikofaktoren für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit gefunden wurden [32]. Für Frauen liegen zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige Daten vor, welche zudem widersprüchlich sind [33]. *Mann* und Kollegen [24] fanden eine relativ hohe familiäre Belastung beider Geschlechter, wobei die elterliche Belastung der weiblichen Patientinnen etwas höher ausgeprägt war. Auch *Heath* et al. [10] fanden in einer großen Zwillingsstudie, dass Frauen mit Alkoholproblemen ein größeres genetisches Risiko aufweisen als Männer. In anderen Zwillingsstudien dagegen waren die genetischen Effekte bei den Männern größer [17, 21, 48]. In einer der größten populationsbasierten Zwillingsstudie überhaupt (5091 männliche und 4168 weibliche Zwillinge) fanden *Prescott* et al. (1999), dass der genetische Einfluss sowohl bei Männern als auch bei Frauen auf ca. 60% geschätzt werden kann [34].

## Neuropsychologie, Persönlichkeit und Emotionen

Auch im neuropsychologischen Bereich kann man den Teleskopeffekt bei Frauen beobachten. Unter Berücksichtigung der kürzeren Alkoholkonsum- und Abhängigkeitsdauer der Frauen entwickeln sie schneller kogni-

tive Defizite als Männer [27]. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern lässt sich nach der Entgiftung bei fortbestehender Abstinenz eine deutliche Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit feststellen [24]. Lediglich bei schwersten Folgeschäden im Sinne eines Korsakow-Syndroms ist eine solche klare abstinenzbedingte Leistungsverbesserung über die Zeit nicht mehr zu erwarten [19].

Frauen zeigen in psychologischen Testverfahren höhere Werte in den Persönlichkeitsbereichen Neurotizismus, Schadensvermeidung und Belohnungsabhängigkeit, Männer dagegen im Bereich Impulsivität. Alkoholabhängige Frauen weisen im Vergleich zu gesunden Frauen in den Persönlichkeitsbereichen Neurotizismus, Schadensvermeidung und Belohnungsabhängigkeit noch höhere Werte auf [24]. Im direkten Vergleich zu alkoholabhängigen Männern beschreiben sie sich als depressiver, ängstlicher und neurotischer und fühlen sich in unvertrauter Umgebung gehemmter und angespannter. Weiterhin ergaben verschiedene Studien Hinweise darauf, dass es Frauen schwerer fällt, über Demütigungen und peinliche Erlebnisse hinwegzukommen [24]. Eine Studie ergab Hinweise darauf, dass männliche alkoholabhängige Patienten im Gegensatz zu Frauen häufiger risikoreiche Situationen aufsuchen und über eine größere Unternehmungslust verfügen [46].

Eine Studie berichtete, dass Frauen mit einem schädlichen Alkoholgebrauch (Alkoholmissbrauch) mehr

depressive Symptome und gesundheitliche Probleme aufweisen als Männer mit Alkoholmissbrauch und als Frauen mit ungefährlichem Trinkverhalten. Männer mit schädlichem Alkoholgebrauch unterschieden sich in dieser Studie dagegen nicht von männlichen sozialen Trinkern. Dieses Ergebnis stützt ebenfalls die Teleskoptheorie [22]. Bei Frauen fand sich ein linearer Zusammenhang zwischen negativem Befinden und der konsumierten Alkoholmenge. Männer dagegen zeigen einen U-förmigen Zusammenhang, so dass die Stimmung bei Männern, die überhaupt nicht trinken, stärker beeinträchtigt zu sein scheint als bei moderaten Trinkern [2].

## Psychiatrische Komorbidität

Die Mehrzahl der Studien zu Geschlechtsunterschieden verweisen bei alkoholabhängigen Frauen auf eine erhöhte Komorbidität mit Angst- und affektiven Störungen, während bei alkoholabhängigen Männern häufiger eine sogenannte „antisoziale Persönlichkeitsstörung“ zu finden ist [14, 9]. Liegt eine derartige Komorbidität vor, dann tendieren stärker Frauen zu einem Gebrauch von Benzodiazepinen, während Männer täglich doppelt so viele Zigaretten rauchen wie die aus Vergleichsgruppen ohne Komorbidität [24].

Auffällig ist weiterhin die höhere Rate von Suizidversuchen sowie die tendenziell erhöhte Anzahl stationärer psychiatrischer Behandlungen bei al-

koholabhängigen Frauen. Männliche Patienten sind dagegen häufiger sozial auffällig (z.B. Straßenverkehrsdelikte). Die Mehrzahl der Befunde zeigt ein größeres Rückfallrisiko bei Patientinnen mit komorbiden Erkrankungen [39, 38].

## Soziales Netzwerk

Bisherige Ergebnisse bei Männern zeigen, dass die Größe der sozialen Netzwerke bei Patienten, die über ein Jahr rückfallfrei geblieben waren, weitgehend mit der Netzwerkgröße der normalen Bevölkerung übereinstimmt. Bei männlichen Patienten, die sich in einer akuten Krisensituation in stationärer Behandlung befanden, war das Netzwerk hingegen deutlich kleiner und eher auf den familiären Bereich beschränkt. Abstinente männliche Patienten erhielten also tendenziell mehr soziale Unterstützung als rückfällige [37].

Bei alkoholabhängigen Frauen ist laut einer Studie die Zahl und der Anteil der belasteten Beziehungen erhöht und sie geben im Vergleich zu gesunden Frauen insgesamt deutlich weniger Bezugspersonen an [24]. Weiterhin haben mehr Frauen als Männer im Verlauf einer Alkoholabhängigkeit einen körperlichen oder sexuellen Missbrauch erfahren [26, 28]. Da alkoholabhängige Frauen im Durchschnitt seltener berufstätig sind, verfügen sie über weniger Kontakte, haben aber auch weniger haltgebende Vereins- und Freizeitkontakte [13].

Auf der anderen Seite verfügen Patientinnen eher über „alkoholfreie Zonen“. Die Rückfallwahrscheinlichkeit weiblicher Patientinnen sinkt mit einer höheren Anzahl im gemeinsamen Haushalt lebender Kinder. Weiterhin scheint bei Frauen eine konflikthafte Partnerbeziehung prognostisch ungünstig zu sein. Männer dagegen wurden häufiger rückfällig, wenn sie allein lebten [42]. Demnach scheint bei den Männern die breite Verfügbarkeit von sozialen Beziehungen bzw. die darin erlebte Akzeptanz und Unterstützung prognostisch günstig zu sein, während bei den Patientinnen die Beziehungsqualität und Konfliktfreiheit von entscheidender Bedeutung ist.

Diese Befunde unterstreichen die therapeutische Relevanz des familiären und personalen Umfelds sowie der interpersonellen Kompetenzen. Während für alkoholabhängige Männer möglicherweise die breite Verfügbarkeit sozialer Kontakte und sozialer Unterstützung hinsichtlich der Rückfallprophylaxe entscheidend ist, leiden die betroffenen Frauen offenbar zusätzlich unter der notwendigen Bewältigung interpersoneller Konflikte. Daher erscheint eine Intensivierung entsprechender therapeutischer Maßnahmen vielversprechend.

## **Behandlungsergebnisse**

Es gibt nur vereinzelte Studien, die Geschlechtsunterschiede bezüglich des Therapieerfolges bei Alkoholabhängigkeit untersucht haben. Grund-

sätzlich sind Frauen einer Behandlung gegenüber positiver eingestellt als Männer, was sich darin widerspiegelt, dass sie häufiger professionelle Hilfe in Anspruch nehmen und eher als Männer glauben, dass eine Behandlung „etwas bringen“ könnte [20].

Die Datenlage zu den Behandlungsergebnissen ist aber auch hier widersprüchlich. So zeigen einige Studien, dass das weibliche Geschlecht, neben den Variablen Therapieabbruch und seltener erfahrenen positiven Lebensereignissen in der Vorgeschichte, einen signifikanten Prädiktor für den Rückfall darstellt [4]. Eine andere Studie dagegen fand nahezu identische Behandlungsergebnisse [24].

In einer weiteren Studie wurden 12 Wochen nach einer Behandlung alle Risikosituationen erfasst und die Bewältigungsstrategien wurden in erfolgreiche, zur Abstinenz führende Coping-Strategien und in nicht erfolgreiche Coping-Strategien (mit einem Rückfall verbunden) unterteilt. Dabei zeigten sich zwischen Männern und Frauen mehr Ähnlichkeiten als Unterschiede. In dieser Studie wurden Frauen tendenziell häufiger in negativen affektiven Situationen rückfällig und Männer häufiger in der Gegenwart von anderen Trinkern [3]. Die Reiz-Expositionstherapie scheint bei Frauen und Männern gleich gut zu wirken [43]: Bei der Präsentation von alkoholischen Getränken (z. B. Flasche) berichteten alkoholabhängige Frauen und Männer ein ähnlich starkes Verlangen und zeigten physiologische Reaktionen (Salivation). Wurde aber vor der Ex-

position eine negative Stimmung induziert, erlebten Frauen ein stärkeres Verlangen als Männer. Das könnte darauf hinweisen, dass Angst und Depressionen als negative Stimmungszustände speziell für Frauen ein erhöhtes Rückfallrisiko darstellen [41]. Diese Interpretation stimmt mit dem Befund überein, dass Frauen häufiger als Männer als Grund für einen Rückfall Streit mit dem Partner und eine gedrückte Stimmung angeben. Männer dagegen berichteten in dieser Studie häufig, dass sie sich gerade in den Rückfallsituationen besonders gut gefühlt haben [6].

Für psychopharmakologische Studien gibt es bisher so gut wie keine Befunde. Eine Arbeit untersuchte die Wirkung des Neuroleptikums Flupentixol, das zentrale Dopamin-D2-Rezeptoren blockiert, auf das Rückfallrisiko. Studien bei entgifteten alkoholabhängigen Patienten zeigten, dass Alkoholverlangen mit einer verminderten Verfügbarkeit der Dopaminrezeptoren (D2) im ventralen Striatum, der Kernregion des sogenannten Belohnungssystems, verbunden ist [11]. Dementsprechend kam es in einer Doppelblindstudie häufiger zu Rückfällen unter Flupentixol-Medikation als unter Placebo, allerdings galt das nur für Männer, nicht aber für Frauen [47]. Da man weiß, dass Frauen allgemein eine geringere Dopamin-D2-Rezeptor-Affinität als Männer haben und diese zudem bei höherem Lebensalter doppelt so schnell abnimmt wie bei Männern [31], kann man davon ausgehen, dass sich dies auch in einer unter-

schiedlichen Ansprechbarkeit auf Neuroleptika abbilden könnte.

## Fazit

Aus den hier dargestellten Ergebnissen kann der Schluss gezogen werden, dass die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit bei Frauen und Männern unterschiedlich verläuft. Männer fangen im Allgemeinen früher an zu trinken, Probleme stellen sich jedoch erst nach längerer Zeit ein, so dass die Abhängigkeit sich hier schleichend und allmählich entwickelt. Frauen dagegen beginnen später zu trinken und trinken allgemein seltener und weniger. Eine Abhängigkeit und die damit verbundenen gesundheitlichen und psychischen Probleme stellen sich jedoch aufgrund der höheren Sensitivität gegenüber Alkohol sehr viel rascher ein (Teleskop-Phänomen). Das kann im Sinne einer erhöhten Vulnerabilität des zentralen Nervensystems der Frauen gegenüber den neurotoxischen Wirkungen des Alkohols gewertet werden. Gehirn-, Herz- und Leberschädigungen sowie kognitive Defizite und affektive Belastungen entwickeln sich bei Frauen schneller als bei Männern. Patientinnen leiden insgesamt stärker unter alkoholbedingten emotionalen Beeinträchtigungen und berichten über eine geringere Lebensqualität. Weiterhin weisen sie eine höhere Komorbidität für Angst- und affektive Störungen auf, während bei alkoholabhängigen Männern häufiger eine sogenannte „antisoziale Persönlichkeitsstörung“ diagnostiziert wird.

Wie auch in der Durchschnittsbevölkerung finden sich typische Geschlechtsunterschiede im Persönlichkeitsprofil der Alkoholabhängigen. Bei entsprechender Behandlung stellen sich Verbesserungen im gesundheitlichen wie im affektiven und kognitiven Bereich sowohl bei Frauen als auch bei Männern ein. Aktuelle Studien allerdings weisen auf ein erhöhtes Rückfallrisiko für Frauen hin. Weiterhin scheinen für Männer und Frauen unterschiedliche Risikofaktoren für

das Rückfallgeschehen relevant zu sein. Während bei alkoholabhängigen Männern die breite Verfügbarkeit sozialer Kontakte und sozialer Unterstützung hinsichtlich der Rückfallprophylaxe bedeutsam ist, steht bei den betroffenen Frauen zusätzlich die Bewältigung interaktioneller Konflikte im Vordergrund. Daher erscheint eine Intensivierung der diagnostischen Erfassung dieser Problembereiche und eine geschlechtsspezifische Behandlung vielversprechend.

---

#### Literatur

1. **Agartz I, Momenen R, Rawlings RR, Kerich M J, Hommer DW.** Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 356–63.
2. **Alati R, Kinner S, Najman JM, Fowler G, Watt K, Green, D.** Gender differences in the relationships between alcohol, tobacco and mental health in patients attending an emergency department. *Alcohol and Alcoholism* 2004; 39: 463–9.
3. **Annis HM, Sklar SM, Moser AE.** Gender in relation to relapse crisis situations, coping, and outcome among treated alcoholics. *Addictive Behaviors* 1998; 23: 127–31.
4. **Bottlender M, Soyka M.** Outpatient alcoholism treatment: Predictors of outcome after 3 years. *Drug Alc Depend* 2005; 80: 83–9.
5. **Brett PJ, Graham K, Smythe C.** An analysis of specialty journals on alcohol, drugs and addictive behaviors for sex bias in research methods and reporting. *J Stud Alcohol* 1995; 56: 24–34.
6. **Connors GJ, Maisto SA, Zywiak WH.** Male and female alcoholics' attributions regarding the onset and termination of relapses and the maintenance of abstinence. *J Subst Abuse* 1998; 10: 27–42.
7. **Ely M, Hardy R, Longford NT, Wadsworth MEJ.** Gender differences in the relationship between alcohol consumption and drink problems are largely accounted for by body water. *Alcohol and Alcoholism* 1999; 34: 894–902.
8. **Frezza M, Dipadova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS.** High blood-alcohol levels in women – the role of decreased gastric alcohol-dehydrogenase Activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990; 322: 95–99.
9. **Haver B, Dahlgren L.** Early treatment of women with alcohol addiction (Ewa) – a comprehensive evaluation and outcome study .I. Patterns of psychiatric comorbidity at intake. *Addiction* 1995; 90: 101–9.
10. **Heath A, Bucholz K, Madden P, Dinwidie S, Slutske W, et al.** Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. *Psychol Med* 1997; 27: 1381–96.
11. **Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Buchholz, H, Grunder G, et al.** Alcohol craving correlates with striatal dopamine production and D2 receptor availability: a combined [18F]DOPA and [18F]DMFP PET study in detoxified alcoholics. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1515–20.

12. **Heinz A, Jones DW, Bissette G, Hommer D, Ragan P, et al.** Relationship between cortisol and serotonin metabolites and transporters in alcoholism. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 127–34.
13. **Heinz A, Mann K.** The co-occurrence of schizophrenia and alcoholism: comments on Michael Soyka's editorial. *Addiction* 2000; 95: 1863–4.
14. **Hesselbrock MN, Hesselbrock VM.** Depression and antisocial personality disorder in alcoholism: gender comparison. In: Lisansky Gomberg ES, Nirenberg TD (eds). *Women and Substance Abuse*. Norwood, NJ: Ablex Publishing, 1993.
15. **Hommer D, Momenan R, Rawlings R, Ragan P, Williams W, et al.** Decreased corpus callosum size among alcoholic women. *Arch Neurol* 1996; 53: 359–63.
16. **Hommer DW.** Male and female sensitivity to alcohol-induced brain damage. *Alcohol Research & Health* 2003; 27: 181–5.
17. **Jang KL, Livesley WJ, Vernon PA.** Gender-specific etiological differences in alcohol and drug problems: a behavioural genetic analysis. *Addiction* 1997; 92: 1265–76.
18. **Jones BM, Jones MK.** Women and alcohol: Intoxication, metabolism, and the menstrual cycle. In: Greenblatt M, Schuckit MA (eds). *Alcoholism Problems in Women and Children*. New York: Grune and Stratton, 1976: 103–36.
19. **Joyce EM, Robbins TW.** Memory deficits in Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics following alcohol withdrawal and the relationship to length of abstinence. *Alcohol Alcoholism* 1993; (Suppl 2): 501–5.
20. **Kauffman S, Silver P, Poulin J.** Gender differences in attitudes toward alcohol, tobacco and other drugs. *Soc Work* 1998; 43: 191–2.
21. **Kendler K, Prescott C, Neale M, Pedersen N.** Temperance board registration for alcohol abuse in a national sample of Swedish male twins, born 1902 to 1949. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 178–84.
22. **King AC, Bernardy NC, Hauner K.** Stressful events, personality, and mood disturbance: Gender differences in alcoholics and problem drinkers. *Addictive Behaviors* 2003; 28: 171–87.
23. **Lancaster FE.** Gender differences in the brain – implications for the study of human alcoholism. *Alc Clin Exp Res* 1994; 18: 740–6.
24. **Mann K, Ackermann K.** Geschlechtsspezifische Unterschiede bei alkoholabhängigen Frauen und Männern. In: Stetter F (Hrsg). *Suchttherapie an der Schwelle der Jahrtausendwende*. Geesthacht: Neuland, 2000: 51–69.
25. **Miller WR, Cervantes EA.** Gender and patterns of alcohol problems: Pretreatment responses of women and men to the comprehensive drinker profile. *J Clin Psychology* 1997; 53: 263–77.
26. **Moncrieff J, Drummond DC, Candy B, Chęcinski K, Farmer R.** Sexual abuse in people with alcohol problems – a study of the prevalence of sexual abuse and its relationship to drinking behaviour. *Brit J Psychiatry* 1996; 169: 355–60.
27. **Nixon SJ, Tivis R, Parsons OA.** Behavioral dysfunction and cognitive efficiency in male and female alcoholics. *Alc Clin Exp Res* 1995; 19: 577–81.
28. **Nolen-Hoeksema S.** Gender differences in risk factors and consequences for alcohol use and problems. *Clinical Psychology Review* 2004; 24: 981–1010.
29. **Péquignot G, Chabert C, Eydoux H, Courcol MA.** Augmentation du risque de cirrhose en fonction de la ration d'alcool. *Rev l'Alcoolisme* 1974; 20: 191–202.
30. **Pfefferbaum A, Rosenbloom M, Deshmukh A, Sullivan EV.** Sex differences in the effects of alcohol on brain structure. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 188–97.
31. **Pohjalainen T, Rinne J, Nagren K, Syvalahti E, Hietala J.** Sex differences in the striatal dopamine D2 receptor binding characteristics in vivo. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 768–73.
32. **Prescott CA.** The genetic epidemiology of alcoholism. Sex differences and future directions. In: Agarwal DP, Seitz HK (eds). *Alcohol in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker, 2001: 125–49.
33. **Prescott CA.** Sex differences in the genetic risk for alcoholism. *Alcohol Research & Health* 2002; 26: 264–73.

34. **Prescott CA, Aggen S, Kendler K.** Sex differences in the sources of genetic liability to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of U.S. twins. *Alc Clin Exp Res* 1999; 23: 1136–44.
35. **Randall CL, Roberts JS, Del Boca FK, Carroll KM, Connors GJ, Mattson ME.** Telescoping of landmark events associated with drinking: A gender comparison. *J Stud Alcohol* 1999; 60: 252–60.
36. **Rivier C.** Alcohol stimulates ACTH secretion in the rat: Mechanisms of action and interactions with other stimuli. *Alc Clin Exp Res* 1996; 20: 240–54.
37. **Rosenberg H.** Relapsed versus non-relapsed alcohol abusers – coping skills, life events, and social support. *Addictive Behaviors* 1983; 8: 183–6.
38. **Rounsaville BJ, Dolinsky ZS, Babor TF, Meyer RE.** Psychopathology as a predictor of treatment outcome in alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 505–13.
39. **Roy A, Dejong J, Lamparski D, Adinoff B, George T, et al.** Mental disorders among alcoholics – relationship to age of onset and cerebrospinal-fluid neuropeptides. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 423–427.
40. **Ruhin A, Stout RL, Longabaugh R.** Gender differences in relapse situations. *Addiction* 1996; 91: S111–S120.
41. **Rubonis AV, Colby SM, Monti PM, Rohsenow DJ, Gulliver SB, Sirota AD.** Alcohol cue reactivity and mood induction in male and female alcoholics. *J Stud Alcohol* 1994; 55: 487–94.
42. **Saunders B, Baily S, Phillips M, Allsop S.** Women with alcohol-problems - do they relapse for reasons different to their male counterparts. *Addiction* 1993; 88: 1413–22.
43. **Sterling RC, Dean J, Weinstein SP, Murphy J, Gotthel E.** Gender differences in cue exposure reactivity and 9-month outcome. *J Subst Abuse Treatment* 2004; 27: 39–44.
44. **Thomasson H.** Gender differences in alcohol metabolism. Physiological responses to ethanol. *Recent Dev Alcohol* 1995; 12: 163–79.
45. **Urbanomarquez A, Estruch R, Navarrollopez F, Grau JM, Mont L, Rubin E.** The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med*; 1989; 320: 409–15.
46. **Weijers H, Wiesbeck G, Wodarz N, Keller H., Michel T, Boning J.** Gender and personality in alcoholism. *Arch Women Ment Health* 2003; 6: 245–52.
47. **Wiesbeck GA, Weijers HG, Lesch OM, Glaser T, Toennes PJ, Boening J.** Flupenthixol decanoate and relapse prevention in alcoholics: Results from a placebo-controlled study. *Alcohol and Alcoholism* 2001; 36: 329–34.
48. **Wodarz N, Bobbe G, Eichhammer P, Weijers H, Wiesbeck G, Johann M.** The candidate gene approach in alcoholism: are there gender-specific differences? *Arch Women Ment Health* 2003; 6: 225–30.



## 6 Marker des Alkoholkonsums in der Schwangerschaft

*Tim Neumann, Irit Kürer, Claudia D. Spies*

Alkoholkonsum in der Schwangerschaft kann zu Störungen des fetalen Wachstums und der postnatalen Entwicklung führen (FASD „Fetal alcohol spectrum disorders“) [20]. Die ausgeprägteste Form dieser Schädigung ist das fetale Alkoholsyndrom (FAS) mit stigmatisierenden Gesichtsfehlbildungen und geistiger Retardierung. Die Häufigkeit des FAS wird mit etwa 1 bis 3 pro 1000 Lebendgeborenen angegeben [4] womit es die häufigste angeborene vermeidbare Schädigung ist.

Die Häufigkeit von fetalen alkoholbezogenen Störungen lässt sich nicht sicher quantifizieren, da schon das wichtigste diagnostische Kriterium, der maternale Alkoholkonsum in der Schwangerschaft, nicht sicher erfasst werden kann [20, 31, 40, 44, 45, 52].

Eine Schwellendosis, bei der keine Schäden zu erwarten sind, ist nicht sicher anzugeben [18], so dass jeder Alkoholkonsum während einer Schwangerschaft erfasst werden sollte. Die Diagnose des Alkoholkonsums während der Schwangerschaft beruht auf einer ausführlichen Anamnese, der körperlichen Untersuchung, Fragebögen und Biomarkern. Bei der Schwangerenvorsorge sollten Frauen nach den Mutterschaftsrichtlinien bereits zu Beginn über die mit dem Alko-

holkonsum verbundenen Risiken aufgeklärt werden. Ist eine Aufklärung erfolgt, sollte dies im Mutterpass dokumentiert werden [45]. Aus unterschiedlichen Gründen, wie z. B. der Stigmatisierung von Alkoholkonsum während der Schwangerschaft, fehlender Ausbildung der behandelnden Kolleginnen und Kollegen in alkoholbezogenen Störungen und gesundheitsorientierter Gesprächsführung, Gegenübertragungen etc., wird ein Alkoholkonsum während der Schwangerschaft oft als falsch niedrig angegeben [31, 34, 36, 45].

Essenziell ist an dieser Stelle die Gesprächsführung mit einer Ausrichtung an den „FRAMES“-Regeln:

- ▶ Feedback (Aufklärung über das Risiko)
- ▶ Responsibility (Einbeziehung der Patientin in therapeutische und risikomindernde Maßnahmen)
- ▶ Aims (klar formulierte Ziele)
- ▶ Menue of behavioural changes (Handlungshinweise)
- ▶ Empathie (sachliche, empathische, wertschätzende, aber auch bestimmte Gesprächsführung)

Diese Regeln formulieren die Betonung der Selbsteffizienz der Patientinnen, der patientenorientierten Gesprächsführung und der partizipativen Entscheidungsfindung [22, 34].

Fragebögen bzw. strukturierte Interviews sollten als Stützen dieser Gesprächsführung genutzt werden. Beispiel dafür sind:

*AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test):* Er besteht aus zehn Fragen zum Alkoholkonsummuster, zu Zeichen der Abhängigkeit und zu negativen Konsequenzen des Alkoholkonsums [35]. Es werden 0 bis 40 Punkte vergeben, wobei der Grenzwert für Frauen niedriger als der für Männer angesetzt wird. Bei Schwangeren sollte jede positive Antwort in der Evaluierung mit berücksichtigt werden.

*TWEAK:* Das Akronym bezieht sich auf fünf Fragen [42]:

- ▶ Toleranz („angetrunken“ nach drei bzw. sechs Getränken?)
- ▶ Worry (geäußerte Sorgen ob des Alkoholtrinkens)
- ▶ Eye-opener (Morgens trinken?)
- ▶ Amnesia (“Filmrisse“?)
- ▶ Cut down (Versuch zu reduzieren?)

*T-ACE:* Dieses Akronym bezieht auf die vier Fragen:

- ▶ Tolerance (angetrunken nach zwei Getränken?)
- ▶ Annoyance (Ärger bei Hinweis auf Schädlichkeit des Konsums?)
- ▶ Cut Down (s.o.)
- ▶ Eye Opener (s.o.)

Mit dem T-ACE lassen sich Patientinnen mit Alkoholproblemen effektiver entdecken als mit der “Routine-

evaluierung” bzw. mit biologischen Markern des chronisch erhöhten Alkoholkonsums [2, [www.rcog.org.uk/guidelines/alcohol.html](http://www.rcog.org.uk/guidelines/alcohol.html)];

„Eskalierende“ *Alkoholanamnese:*

- ▶ Haben Sie jemals Alkohol getrunken?
- ▶ Haben Sie während der Schwangerschaft jemals Alkohol getrunken?
- ▶ Haben Sie im letzten Monat Alkohol getrunken?
- ▶ Haben Sie in der letzten Woche Alkohol getrunken?
- ▶ Haben Sie in den letzten 24 Stunden Alkohol getrunken?

Bei Bejahung einer Frage wird die jeweils nächste Frage zur Präzisierung gestellt, die sich auf Trinkanlässe, die getrunkene Alkoholart und die getrunkene Menge (in Gramm reiner Alkohol pro Tag) bezieht [45].

*Indirekte Fragentechniken:* „Wie viel vertragen Sie?“ u.ä. [7]

Die Verwendung etablierter Fragebögen verbessert die Effektivität gegenüber einer „klinischen Routineevaluierung“ [20]. Hierbei sind biologische Marker des Alkoholkonsums eine sinnvolle Ergänzung.

Der Einsatz biologischer Marker sollte mit dem Ziel erfolgen, sinnvoll therapeutisch zu intervenieren. Der zu erfassende – oder auszuschließende – Zustand sollte a priori als *Standardkriterium* definiert werden:

In dem hier erörterten Zusammenhang von Alkoholkonsum während

der Schwangerschaft bieten sich verschiedene „Goldstandards“ zur Erfassung an:

- ▶ Jeglicher Alkoholkonsum während der Schwangerschaft.
- ▶ Erhöhter Alkoholkonsum während der Schwangerschaft, gegebenenfalls kontinuierlich erhöhter Alkoholkonsum oder Trinkexzesse (z. B. fünf alkoholische Getränke bei einer Gelegenheit).
- ▶ Erfassen von alkoholbezogenen Störungen (wie Alkoholabhängigkeit oder schädlicher Gebrauch)
- ▶ Die prä- bzw. postpartale Diagnose eines FAS bzw. FASD

Therapeutisch impliziert das Erfassen der oben genannten Kriterien z. B. eine intensivierete Betreuung von alkoholtrinkenden Schwangeren mit dem Ziel einer Abstinenz oder zumindest einer Reduktion des Alkoholkonsums. Dies kann ein Screening bedeuten, d. h. das Erkennen von Patientinnen mit Alkoholmissbrauch und einer potenziellen oder bestehenden Risikoschwangerschaft. Es kann auch als Monitoring einer therapeutischen Intervention dienen und aufzeigen, ob die Patientin/Schwangere nach einer Intervention abstinent bleibt. Der unmittelbar postpartale Nachweis einer präpartalen Alkoholexposition bzw. eines manifestierten FAS/FASD hat insofern klinische Relevanz, als eine frühe und gezielte Förderung dieser Kinder ihre Prognose verbessern bzw. Sekundärschäden minimieren kann. In Zukunft sind auch pharmakologische Interventionen wie z. B. Cholin-

supplementierung und Modulation des exzitatorischen und potenziell neurotoxischen NMDA-Systems denkbar [23, 59, 60]. Die klinische Diagnose direkt postpartal ist unsicher, da Stigmata fehlen können [20, 31].

Bei der Auswahl eines sinnvollen Indikators als „Goldstandard“ und dem Einsatz von Markern sind zu beachten:

- ▶ die Sensitivität (Verhältnis von wahr Positiven zu allen Betroffenen)
- ▶ die Spezifität (Verhältnis von wahr Negativen zu allen Nichtbetroffenen)
- ▶ der positive prädiktive Wert (Verhältnis von wahr Positiven zu allen Testpositiven).

Nach dem Bayes'schen Theorem spielt bei den beiden zuletzt genannten Begriffen die Prävalenz des Goldstandards eine große Rolle: Beim Erfassen einer verhältnismäßig seltenen Störung (z. B. FAS oder FASD) ist bei gleicher Sensitivität/Spezifität die absolute Anzahl der falsch Positiven größer als bei häufigeren Störungen wie z. B. dem gelegentlichen Alkoholkonsum während der Schwangerschaft.

Eine falsch positive Diagnose kann die Stigmatisierung und lebenslange Förderung eines nicht betroffenen Kindes bedeuten oder zu einem falschen Verdacht eines riskanten Alkoholkonsums bei einer nicht betroffenen Frau mit unterschiedlichen Auswirkungen führen.

Biologische Marker können ein Spektrum von Alkoholbelastung bis

Krankheit (z.B. Organerkrankung oder FAS etc.) erfassen. Es wird unterschieden zwischen:

- ▶ State-Marker
  - Marker der Exposition oder Alkoholbelastung (Alkohol, Nachweis von Metaboliten) akut oder chronisch
  - Marker eines Alkoholeffektes (z.B. alkoholtoxische Leberschädigung und Leberwerte)
- ▶ Trait-Marker (Marker der Prädisposition, „Susceptibility“)

Trait-Marker sollen eine Disposition zu alkoholbezogenen Störungen nachweisen, auch wenn diese noch nicht vorliegen. Obwohl Korrelationen zwischen genetischer Variabilität – z.B. bezüglich der Enzyme des Alkoholmetabolismus wie Alkoholdehydrogenase (ADH), Aldehyddehydrogenase (AIDH) oder der Rezeptoren – mit Unterschieden in der Wirkung von Alkohol und Unterschieden in der Häufigkeit von alkoholbezogenen Störungen beschrieben sind, hat keiner dieser Marker Einzug in die klinische Routine gefunden [7, 19].

Unter anderem können Marker bei der Mutter im Blut, in der Atemluft, im Urin, im Schweiß, im Haar oder beim Kind im (Nabelschnur-)Blut, im Urin und im Mekonium, sowie in der Plazenta bestimmt werden (Tab. 1).

Bei Frauen wird im Vergleich zu Männern wegen eines geringeren First-pass-Effektes durch niedrigere ADH-Aktivität im Magen sowie eines geringeren Verteilungsvolumens (erhöhter Fettanteil, niedrigeres Körper-

gewicht) nach Konsum einer identischen Alkoholmenge ein höherer Alkoholspiegel gemessen. Dies geht einher mit einer erhöhten toxischen Wirkung [12]. Die meisten nationalen und internationalen Empfehlungen gehen deshalb für Frauen von einer bis zu 50% niedrigeren Alkoholtrinkmenge aus, die noch als sicher bezeichnet werden kann [1, 12, 35, 62]. Beim Feten ist von einer relativen Unreife der alkoholabbauenden Enzyme auszugehen, so dass von einer verlängerten Expositionsdauer von Alkohol bzw. Acetaldehyd gerechnet werden muss [31].

Alkohol verteilt sich in fast allen Kompartimenten, auch in denen des Feten, und wird zum großen Teil durch ADH, Katalase und Cytochrom P450 2E1 (CYP2E1) oxidativ zu *Acetaldehyd* bzw. weiter via AIDH zu Acetat verstoffwechselt. Ein kleinerer Teil wird über Enzyme nicht-oxidativ transformiert zu:

- ▶ Fettsäureethylester (FAEE) via FAEE-Synthetase
- ▶ Ethylglucuronid (EtG) via Glucuronyltransferase
- ▶ Ethylsulfuronid (EtS) via Sulfo-transferase
- ▶ Phosphatidylethanol (PEth) via Phospholipase D.

Diese Stoffwechselprodukte können als Marker verwendet werden. Sie sind in der Regel länger als Alkohol im Blut nachweisbar. Idealerweise steht das Ergebnis sofort (bettseitig, „Point of Care“-Anwendung) zur Verfügung. Dies trifft für den Alkoholnachweis

Tab. 1: Probengewinnung zur Erfassung der Alkoholexposition des Kindes [7].

	Vorteil	Nachteil
<b>Mütterlich</b>		
Urin	leicht erhältlich, ausreichende Menge	Manipulation möglich
Haar	zeitliche Zuordnung möglich	nicht immer möglich/gewünscht, technisch aufwendig
Blut	ausreichende Probenmenge	invasiv, schmerzhaft
Atemluft	leicht erhältlich, ausreichende Menge	nur für Kurzzeitmarker
Speichel	Probengewinnung unkompliziert	nur für Kurzzeitmarker
transdermal	Probengewinnung unkompliziert	nur für Kurzzeitmarker
Muttermilch	Probengewinnung unkompliziert	nur kurzes Zeitfenster (Kolostrum)
<b>Fetal</b>		
Blut	zeitnahe Exposition erfassbar	wenig Material, extrem invasiv
Chorionvillus	zeitnahe Exposition erfassbar	wenig Material, extrem invasiv
Amnionflüssigkeit	zeitnahe Exposition erfassbar, ab 18. Woche	wenig Material, extrem invasiv
<b>Neugeborenenes</b> (nur retrospektive Aussage möglich)		
Nabelschnurblut	größere Menge, sonst verworfen	nur kurzes Zeitfenster
Nabelschnur	größere Menge, sonst verworfen	nur kurzes Zeitfenster
Plazenta	größere Menge, sonst verworfen	nur kurzes Zeitfenster
Urin	Metabolite konzentriert, sonst verworfen	schwierige Gewinnung
Fruchtwasser	größere Menge, sonst verworfen	schwierige Gewinnung, nur kurzes Zeitfenster
Haar	zeitliche Zuordnung ggf. möglich	u. U. nicht erhältlich oder nicht erwünscht
Atemluft	ausreichende Menge	nur kurzes Zeitfenster, beim Neugeborenen schwierig
Speichel	leicht erhältlich	nur kurzes Zeitfenster, kleine Menge
Vernix	leicht erhältlich, sonst verworfen	nur kurzes Zeitfenster, nicht immer erhältlich
transdermal	leicht erhältlich	nur kurzes Zeitfenster, schwierige Technologie
Mekonium	große Menge, sonst verworfen	erfasst nur ca. (2?-)3. Trimester

und Fragebögen zu. Eine interessante, jedoch kaum evaluierte Anwendung von biologischen Markern könnte diese therapeutisch im Sinne von „Biofeedback“ nutzen: Durch die Rück-

meldung eines erhöhten Markerwertes könnte zu Bewusstsein gebracht werden, dass Alkohol einen nachweisbaren Effekt hat.

## Marker der Exposition

### Alkohol

Alkohol im Blut wird – je nach aufgenommener Menge – in wenigen Stunden abgebaut. Bei einer Eliminationsrate von 0,1–0,2 g/kg/Std. ist die Blutalkoholbestimmung nicht geeignet, um vorangegangenen Alkoholkonsum sicher nachzuweisen und eignet sich deshalb nicht als Screening-Instrument z.B. im Rahmen der Routine-Schwangerenvorsorge. Im Einzelfall, z.B. im Notfall, kann durch den Nachweis von Alkohol im Blut oder in der Atemluft ein richtungweisender Befund erhoben werden [36].

Alkohol ist im Urin etwa zwei bis 14 Stunden nach Konsum nachweisbar, bei exzessivem Konsum ist auch ein längerer Nachweis möglich. Die Alkoholkonzentration im Urin ist etwa 1,3-mal höher als die im Blut, wobei durch Verdünnungseffekte in der Blase eine Beeinflussung stattfinden kann. Eine direkte Hochrechnung von der Urin- auf die Blutalkoholkonzentration ist nicht möglich [27, 38, 45, 63].

Bei einer anonymen, prospektiven Reihenuntersuchung in einer Schwangerenberatung [45] wurden die Urinproben von 125 Schwangeren qualitativ auf Ethanol untersucht. Die Proben wurden mit den anonymisierten anamnестischen Angaben zum Alkoholkonsum verglichen. In neun Fällen (7,2 Prozent) wurde Ethanol nachgewiesen. Lediglich eine Patientin (0,8 Prozent) hatte in der Befragung einen Alkoholkonsum angegeben.

Ein direkter Nachweis von Alkohol kann auch in anderen Kompartimenten wie Schweiß, Speichel etc. erfolgen.

### Alkohol-Metaboliten

*Acetaldehyd* ist hochreaktiv und kann nur sehr aufwendig und nur sehr kurz im Blut nachgewiesen werden. Auf Grund der hohen Reaktivität kommt es aber zu Acetaldehyd-Protein-Addukten mit verschiedenen Proteinen während der Alkoholexposition. Diese Proteinveränderungen stellen einen möglichen Mechanismus für Organschädigung dar. Proteine, bei denen Acetaldehyd-Addukte nachgewiesen wurden, sind unter anderem Hämoglobin, Serumproteine, das Cytochrom P 450 (CYP450 2E1), Erythrozyten-Membranproteine und eine Reihe von Enzymen.

*Hämoglobinacetaldehyd (HbAc):* Für HbAc wird eine Sensitivität von 20–50% bei einer Spezifität von 100% berichtet [25, 47], um alkoholranke Patienten zu entdecken. Einmalige Trinkexzesse von 2 g/kg führten zu einer Erhöhung. Niemala et al. [37] verfolgten die HbAc-Addukte bei 19 schwangeren “problemtrinkenden” Frauen: 15 Schwangere tranken während der Schwangerschaft weiter (zwischen 10 und 35 alkoholische Getränke/Woche). Bei fünf der acht Patientinnen, die ein Kind mit FAE hatten, war HbAc erhöht, während nur zwei der sieben Patientinnen mit gesunden Kindern erhöhte HbAc

Werte hatten. Dieser Test scheint bis zu 50% der alkoholmissbrauchenden Schwangeren zu erfassen. *Sarkola et al.* [43] konnten keine Korrelation zwischen dem angegebenen Alkoholkonsum und dem CDT bzw. den HbAc-Addukten berichten. Von den Patientinnen, die einen tägliche Alkoholkonsum angaben, hatten 40% einen erhöhten HbAc-Wert, während unter den Patientinnen, die Alkoholkonsum verneinten, 26% erhöhte HbAc Werte (WBAA >9  $\mu\text{mol/l}$ ) aufwiesen [55]. Eine abschließende Beurteilung ist zur Zeit nicht möglich.

Weitere Acetaldehyd-vermittelte Kondensationsprodukte (z.B. von Neurotransmittern Serotonin, Dopamin u.a.) sowie *Carboline* (*Harmane*, *Norharman*, *Salsinolol* u.a.) sind bei alkoholkranken Patienten erhöht nachweisbar [50]. Jedoch fehlen derzeit Untersuchungen zur Bedeutung dieser Marker als Nachweismöglichkeit einer perinatalen Alkoholexposition.

*Ethylglucuronid* (EtG) ist in Blut, Urin und Haar nachweisbar. Im Urin kann auch nach Konsum kleinerer Mengen Alkohol EtG hochspezifisch für 39 bis 80 Stunden nachgewiesen werden. [11, 67]. Dieser Marker ist an verschiedenen Populationen evaluiert, z.B. an psychiatrischen, arbeitsmedizinischen oder forensischen. Sein Einsatz als Marker der Abstinenz und als Rückfallmarker wird propagiert. Obwohl Studien an schwangeren Populationen bisher fehlen, hat dieser Marker auf Grund seiner hohen Spezifität und Sensitivität das Potenzial, auch geringen und Tage zurückliegenden Al-

koholkonsum nachzuweisen. Eine Wiederholung der Testung würde die Sensitivität noch erhöhen. Der Nachweis eines vorangegangenen Alkoholkonsums zusammen mit einer Kurzintervention könnte zu einer Reduktion des Alkoholkonsums führen. Nach moderatem Trinken scheint EtG den anderen Metaboliten wie Fettsäureethylester und dem 5-HTOL/5-HIAA-Verhältnis überlegen zu sein [11]. Studien bei Schwangeren bzw. Neugeborenen sind nicht publiziert.

*Phosphatidylethanol* (PEth) ist ein neuerer, ebenfalls noch nicht an Schwangeren evaluierter Marker. *Wurst et al.* berichten, dass sich beim Nachweis dieses Markers weder falsch negative Alkoholiker noch falsch positive Nichttrinker ergaben [65, 67]. Somit wäre dies ein sensitiver Marker für länger anhaltenden Konsum größerer Alkoholmengen.

*Ethylsulfat* (EtS) ist bis zu 36 Stunden nach moderater Alkoholzufuhr nachweisbar und ist somit dem EtG vergleichbar. Da beide Substanzen über verschiedene Wege gebildet werden, ist ein komplementärer Einsatz denkbar [66]. Auch zu Ethylsulfat liegen keine Daten für Schwangere bzw. Neonaten vor.

*Fettsäureethylester* (FAEE) sind Ester von Fettsäuren (zum Beispiel Oleate, Stearate, Linoleate etc.) und Ethanol, die in Blut, Nabelschurblut, Haar, Plazenta oder Mekonium nachgewiesen werden können.

Im Blut können FAEE bis zu 24 Stunden nachgewiesen werden [48]. Laut *Borucki et al.* [11] soll ein un-

dulierender Verlauf die Wertigkeit dieses Markers einschränken. Fettsäureethylester übertreten nicht die Plazentarschranke [32]. In der Mausplazenta sind FAEE bis zu sieben Tagen nach Alkoholkonsum nachweisbar. Diesbezügliche Daten bei Schwangeren sind nicht publiziert. Der Nachweis von Ethyloleat im Mekonium (GC-Flammenionisationdetektion, GC-FID) hat eine Sensitivität von 68–72% bei einer Spezifität von 48–51%, um zwischen Müttern, die mehr bzw. weniger als ein alkoholisches Getränk pro Woche konsumierten, zu differenzieren [6]. Für die Fettsäureethylester Ethyloleat und Ethyllinolat besteht eine dosisabhängige Korrelation zum mütterlichen Alkoholkonsum [8]. Die Sensitivität ist abhängig vom wöchentlichen Konsum im Monat vor der Geburt: Bei einer Spezifität von 97% betrug die Sensitivität für einen mütterlichen Alkoholkonsum von mehr als 28 alkoholischen Getränken pro Woche 68%, während sie bei einem Konsum von mehr als drei Getränken pro Woche immer noch 42% betrug [8].

In einer Populationsstudie an 207 Neugeborenen nichttrinkender Mütter [14] wurde Mekonium auf FAEE untersucht. In allen Proben fanden sich FAEE, wobei in 80% der Proben Ethylstearat, -oleat, und -linoleat unter der Nachweisgrenze lagen. In >50% der Proben konnte Ethyllaurinat und -palmitat und in >80% der Proben konnte Ethylmyristat nachgewiesen werden. Die Sensitivität betrug 98,4% bei einem Grenzwert von

2 nmol Gesamt-FAEE/g Mekonium, wenn Laurinat- und Myristicathylester von der Analyse von vornherein ausgeschlossen wurden. Die Proben von sechs ebenfalls untersuchten Neonaten alkoholabhängiger Mütter waren in diesem Ansatz positiv (Sensitivität 100%).

In einer weiteren Untersuchung hatte Ethyloleat eine Sensitivität von 84% bei einer Spezifität von 83%, um einen Alkoholkonsum von ca. 37 g/Tag im letzten Trimester vom Konsum weniger trinkender Schwangerer zu unterscheiden [5]. Auf der anderen Seite konnten *Derauf* et al. [15] in einer Untersuchung von Mekonium von 436 Neugeborenen keinen Zusammenhang zwischen mütterlichem Alkoholkonsum (im 3. Trimester) und FAEE im Mekonium nachweisen.

Hier machen verschiedene Bestimmungstechniken (GC/MS/MS, GC-FID etc.) den Vergleich zwischen einzelnen Studien schwierig. Durch weitere Evaluierung und Standardisierung der analytischen Technik könnte der Marker FAEE im Mekonium helfen, betroffene Kinder gleich nach der Geburt zu entdecken [6].

Eine andere Möglichkeit kann die Bestimmung von FAEE im Haar sein. Der Marker konnte mit hoher Sensitivität (94%) und Spezifität (90%) Abstinente von Alkoholabhängigen unterscheiden [65]. Ferner besteht die Möglichkeit einer retrospektiven zeitlichen Zuordnung. Bei Kindern alkoholkranker Mütter war FAEE im Haar nachweisbar, ebenso bei den Müttern [30]. Die Bestimmung ist technisch



aufwendig. Eine abschließende Beurteilung ist noch nicht möglich.

*Oxidationsprodukte.* Im Alkoholmetabolismus entstehen Sauerstoffradikale, die Lipidperoxidations-Produkte wie Diene und Malondialdehyd bilden. Der mögliche Einsatz als Biomarker ist in der Geburtshilfe nicht überprüft. *Butcher et al.* [13] berichteten über erhöhte Diene bei trinkenden Patientenpopulationen. *Baldi et al.* [3] benutzten Malondialdehydwerte, um zwischen Kontrollen und alkoholkranken Patientenpopulationen zu unterscheiden. Die Sensitivität betrug 70% bei einer Spezifität 100%, unabhängig von der Leberfunktion.

## Marker eines Alkoholeffektes

*5-Hydroxytryptophol und 5-Hydroxyindol-3-acetat (5-HTOL/5-HIAA)* sind Metaboliten des Serotonin-Stoffwechsels. Unter normalen Umständen wird überwiegend 5-HIAA via ADH gebildet, nur etwa 4% werden zu 5-HTOL abgebaut. Nach Alkoholkonsum steigt das 5-HTOL/5-HIAA-Verhältnis durch kompetitive Hemmung der Alkoholdehydrogenase und ist für bis zu 24 Stunden nach Aufnahme erhöht. Das 5-HTOL/5-HIAA-Verhältnis scheint bei Patientenpopulationen, die mehr als 60 g bzw. fünf Getränke pro Tag konsumieren, eine ausreichende Sensitivität und Spezifität zu besitzen [9, 51]. Studien an Schwangeren- oder Neugeborenen-Populationen fehlen. Zur Bestimmung von 5-HTOL

bzw. 5-HIAA ist die aufwendige Gaschromatographie (GC/MS) erforderlich. Das Glukuronidierungsprodukt 5-HTOL-Glucuronid (GTOL) kann aber mit Hilfe von Mausantikörpern immunologisch als Radioimmunoassay (RIA) oder als Enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) bestimmt werden [9]. Eine ELISA-Version ist kommerziell erhältlich (<http://www.alcodia.com/Folder3.korr.pdf>). Daten bei Schwangeren sind nicht publiziert.

*Enzyme des Alkoholstoffwechsel* können theoretisch als Marker des erhöhten Alkoholkonsums eingesetzt werden. Das induzierbare Cytochrom P450 2E1 ist erhöht bei chronisch gesteigertem Alkoholkonsum. Genetische Unterschiede der Enzymfunktion des Alkoholmetabolismus wie Alkoholdehydrogenase, Aldehyddehydrogenase sind für interindividuelle Unterschiede im Metabolismus und damit für Unterschiede in der Wirkung von Alkohol verantwortlich. Beispielsweise ist das „Flushersyndrom“ (Missempfindungen nach Alkoholkonsum) mit Isoformen der ALDH assoziiert. Dieses Syndrom schützt damit vor erhöhtem Alkoholkonsum. Keiner dieser Marker hat bisher Einzug in die klinische Routine gefunden.

*Carbohydrate-Deficient Transferrin (CDT)* sind Isoformen des Transferinproteins, die bei chronisch erhöhtem Alkoholkonsum (über 50–80 g Alkohol/Tag) vermehrt nachzuweisen sind. Diese Steigerung ist primär unabhängig von Organschädigungen. Die Halbwertszeit von CDT soll bei zwei

Wochen liegen, diese Zeit kann im Einzelfall kürzer sein, z. B. nach Volumenverschiebung durch Blutung [36]. Zu beachten ist, dass es verschiedene Bestimmungsmethoden gibt: Solche, die einen absoluten Wert angeben, sind hier nur unter Vorbehalt einzusetzen, da das Gesamt-Transferrin mit zunehmender Schwangerschaft erhöht ist [53].

Durch 16 Studien an Frauen gaben *Allen et al.* [2] eine mediane Sensitivität von 51% bei einer Spezifität von 92% (Median) an, um zu differenzieren zwischen Populationen mit alkoholbezogenen Problemen und Patientinnen, die weniger als zwei alkoholische Getränke pro Tag zu sich nahmen. Bei jungen Patientinnen und Patientinnen mit nur gelegentlichem Alkoholkonsum ist die Sensitivität nicht ausreichend [36].

CDT in Nabelschnurblut ist signifikant höher als im mütterlichen Blut und korreliert nicht mit dem mütterlichen Alkoholkonsum [61]. CDT ist hier nur sinnvoll in Kombination mit anderen Markern einzusetzen. In verschiedenen Untersuchungen bestand keine Korrelation zwischen dem Trinkmuster der Schwangeren und der abschließlichen Bestimmung des CDT-Wertes [43, 55].

*Sialsäure* ist bei Alkoholkranken im Serum erhöht. Um zwischen alkoholkranken und nur bei bestimmten Gelegenheiten trinkenden Frauen zu unterscheiden, sind Sensitivitäten für 58% bei einer Spezifität von 96% berichtet [41, 46]. Auch dieser Marker

kann noch nicht abschließend beurteilt werden.

*Aspartat-aminotransferase (AST) und Alanin-aminotransferase- (ALT):* Werterhöhungen dieser Enzyme reflektieren in der Regel eine Organschädigung, unabhängig von der Genese. Um Patientengruppen mit langjährigem erhöhtem Alkoholkonsum mit einer relativ hohen Wahrscheinlichkeit von einer toxischen Leberveränderung von nicht trinkenden Kontrollen zu unterscheiden, ist dieser Marker geeignet. Hier betragen Sensitivitäten und Spezifitäten für Frauen für die AST 53,8% und 95,5% bzw. für die ALT 38,5% und 90,9%. Um einen Alkoholkonsum von >150 g/Woche in der Schwangerschaft nachzuweisen, waren ALAT/ASAT nicht ausreichend sensitiv [24]. Jedoch müssen immer Differenzialdiagnosen für erhöhte ALT- bzw. AST-Werte erwogen werden.

*Gamma-glutamyltransferase (GGT).* Erhöhte GGT-Werte können auf einen chronisch erhöhten Alkoholkonsum hinweisen. Zu bedenken ist, dass auch andere Erkrankungen zu einer GGT-Erhöpfung führen können (hepatobiliäre Erkrankungen, Medikamente etc.).

Bei zehn Studien an Frauen aus verschiedenen Populationen mit alkoholbezogenen Problemen und Kontrollen, die weniger als zwei Standarddrinks pro Tag konsumierten, fanden *Allen et al.* [2] eine mediane Sensitivität von 54% bei einer medianen Spezifität von 96%. CDT und GGT sind bei Frauen in ihrer diagnostischen Wertigkeit vergleichbar einzuschätzen. Stark

trinkende Frauen sind nur schwer von moderat trinkenden Patientinnen abzugrenzen. Bei jungen Patientinnen und Patienten mit nur gelegentlichem oder unregelmäßigem Alkoholkonsum ist die Sensitivität nicht ausreichend [36]. GGT war signifikant erhöht bei Frauen, die mehr als acht alkoholische Getränke zu sich nahmen im Vergleich zu Frauen, die weniger tranken [43], während in einer anderen Untersuchung bei 25 Schwangeren, die einen täglichen Alkoholkonsum angaben, keine GGT Erhöhung, aber bei 13 von 383 nicht trinkenden Schwangeren GGT erhöht ( $>45$  U/L) gemessen wurde [55]. Im Vergleich zu ALAT, ASAT, MCV und Dolichol im Urin war die GGT (Sensitivität 33%, bei einer Spezifität von 95%) überlegen, um einen Alkoholkonsum von  $>150$  g/Woche in der Schwangerschaft nachzuweisen [24].

*Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)* ist ein Maß des Erythrozytenvolumens. Durch einen unbekanntem Mechanismus kommt es zu einer makrozytären Veränderung bei chronisch erhöhtem Alkoholkonsum. Bei Frauen im frühen Stadium der Alkoholabhängigkeit fanden *Mundle et al.* [33] eine gute Diskriminierungsfähigkeit mit einer Sensitivität von 86% bei einer Spezifität von 90%. MCV war hier CDT (49 und 90%) bzw. GGT (60 und 90%), überlegen. MCV war signifikant erhöht bei Frauen, die mehr als acht alkoholische Getränke pro Tag konsumierten, im Vergleich zu Frauen, die weniger tranken [43]. Von 25 schwangeren Patientinnen, die einen täglichen

Alkoholkonsum angaben, hatten 20% einen erhöhten MCV-Wert ( $>98$  fl), während weniger als 1,5% der Schwangeren, die einen wöchentlichen Alkoholkonsum oder Gebrauch verneinten, diesen Wert überschritten [55]. Zusammenfassend lässt sich sagen, das MCV ein relativ zuverlässiger Marker für länger anhaltenden Alkoholmissbrauch bzw. für Alkoholabhängigkeit darstellt, bei gelegentlichem oder geringgradigerem Alkoholkonsum aber keine ausreichende Sensitivität aufweist. Da der Marker als Bestandteil des sogenannten Blutbildes Teil von Routineuntersuchungen ist, müssen alle MCV-Erhöhungen Anlass für eine weitergehende Evaluation geben.

*Urin-Dolichole* werden in erhöhten Konzentrationen im Urin bei alkoholkranken Patienten und Patientinnen gefunden. In einer Studie [64] wurde bei sechs von 16 Kindern mit zu niedrigem Geburtsgewicht („small for gestational age“), davon zwei Kinder mit FAS und vier Kinder mit FAS-Verdacht, erhöhte Werte für Urin Dolichols (20–38 ng/ml) gefunden. Bei Kindern ohne pränatale Alkoholexposition fanden sich Werte für Urin-Dolichole von 2–7 ng/ml. Verlaufsstudien liegen nicht vor.

*Veränderte Proteinstruktur bzw. Funktion:* Eine andere Möglichkeit könnte die Bestimmung von Serumproteinen darstellen. Mit zweidimensionaler Gel-Elektrophorese (Proteomics) wurden acht verschiedene Serumproteine bei FAS-positiven Kindern identifiziert. Mittels diskrimanter Ana-

lyse konnte eine eindeutige Zuordnung zum FAS-Status vorgenommen werden. Leider mangelt es auch diesem Feld an ausreichend großen Studien [7, 39].

*Beta-Hexosaminidase:* Dieses Enzym kann im Blut und im Urin bestimmt werden und besitzt eine gute Sensitivität (Blut: 72–94%; Urin 85%) und Spezifität (Blut 69–91%; Urin 84%) um Alkoholiker (>60 g Alkohol/Tag) von Nichtalkoholikern zu unterscheiden [56, 58]. Daten aus dem geburtshilflichen Bereich liegen nicht vor.

### **Nikotin, illegale Drogen**

Wegen eines möglichen Mehrfachgebrauchs von Alkohol und Nikotin sowie Drogen und Medikamenten ist auch eine Testung auf weiteren Substanzmissbrauch sinnvoll. Dazu eignet sich z. B. ein Urin-Drogentest (EMIT), Cotinin als Nikotinmetabolit (Halbwertszeit Nikotin: 3 Stunden, Cotinin: 14–40 Stunden) sowie Kohlenmonoxid, Koffein und Metaboliten. Nach Selbstangaben rauchten 25,8% aller Schwangeren bei Beginn der Schwangerschaft, 3,9% benutzten illegale Drogen [16, 21]. Bezüglich des multiplen Substanzgebrauchs (incl. Alkohol) fehlen valide Daten bei Schwangeren [21, 45].

### **Markerkombinationen**

Durch eine Kombination von Markern kann die Sensitivität gesteigert werden [36]. *Stoler et al.* [55] zeigten, dass

alle schwangeren Frauen, die der Untersuchung zugestimmt hatten und wenigstens 14 alkoholische Getränke pro Woche tranken, mindestens einen von vier Markern (CDT, GGT, MCV, Hämoglobinacetaldehyd-Addukte) erhöht hatten. Das Vorhandensein von zwei oder mehr Markern war treffsicherer für das Auftreten von fetalen Störungen als die Selbstangabe der Mutter bezüglich ihres Alkoholkonsums. Sensitivität und Spezifität sind nicht publiziert [55].

### **Kombination mit Selbstangaben**

Die exakteste Diagnose einer alkoholbezogenen Störung beruht auf der Synopsis von genauer Anamnese (Allgemein-, suchtmittelspezifische Anamnese, ggf. Fremdanamnese), körperlicher Untersuchung, Fragebögen und paraklinischen Parametern wie Laborwerten [34, 36, 57].

### **Fazit**

Es scheint notwendig, dass die Ausbildung in gesundheitsorientierter bzw. suchtspezifischer Gesprächsführung verbessert wird. Die oben genannten Befunde weisen darauf hin, dass wesentliche Informationen zwischen Schwangeren und Behandlern nicht ausgetauscht werden. Erst durch eine tragfähige Patientinnen-Behandler-Beziehung mit einem ausreichenden Austausch von Informationen können risikominimierende Interventionen

durchgeführt werden. Dazu sollten Fragebögen, wie sie oben beispielhaft aufgeführt sind, eingesetzt werden (AUDIT, T-ACE, TWEAK oder eskalierende Fragetechnik). Eine Kombination mit der Bestimmung von Alkoholmarkern erscheint sinnvoll, wenn es Hinweise auf einen erhöhten Alkoholkonsum gibt. Dazu sollten vorrangig Marker des vorangegangenen Alkoholkonsums verwendet werden. Alkohol im Urin ist einfach zu bestimmen (kommerzieller Test verfügbar) und Urin wird in der Schwangerenvorsorge regelmäßig asserviert. Das Zeitfenster von maximal 14 Stunden ist allerdings gering. Studien über das Ethylglucuronid zur Detektion von Alkoholkonsum bei Schwangeren liegen nicht vor. Studien aus dem Gebiet der Psychiatrie, Arbeitsmedizin oder Forensik zeigten, dass hier ein hochspe-

zifischer und sensitiver Marker zur Verfügung steht, der einen vorangegangenen Alkoholkonsum bis zu 80 Stunden im Urin entdecken kann [11, 66]. Es erfordert als Bestimmungsmethode den Einsatz von Gaschromatographie oder Massenspektroskopie, was nur in spezialisierten Zentren möglich ist. Ein Einsatz im Massen-Screening ist allerdings denkbar. Die Bestimmung von weiteren Markern des vorangegangenen Alkoholkonsums (Metabolite, Addukte, GTOL etc.) kann noch nicht abschließend beurteilt werden.

Die Bestimmung von Markern des chronisch erhöhten Alkoholkonsums ist entweder Teil der Basisuntersuchung (MCV als Bestandteil des Blutbildes) oder sollte, wie die Leberwerte und das CDT (als Verhältnis CDT zu Gesamt-CDT), bei Verdacht und bei

### **Ziel: Vermeidung von Alkoholexposition bei Frauen im gebärfähigen Alter und Schwangeren**

#### **Vorgehen in der Praxis:**

- ▶ Anamnese, direktives, aber nicht konfrontatives Vorgehen (Motivational Interviewing)
- ▶ körperliche Untersuchung
- ▶ Fragebögen (AUDIT, TWEAK, T-ACE oder eskalierende Fragetechnik, ggf. indirekte Fragen).
- ▶ (Kurzzeit-)Marker  
Urinaryethylglucuronid und/oder Urinalkohol bei jeder (Vorsorge-)Untersuchung als Teil der Routine
- ▶ Ggf. weitere Marker bei speziellen Fragestellungen (%CDT, GGT, Leberwerte, MCV)
- ▶ Ggf. Screening auf weitere Noxen (Nikotin, Drogen, ...).
- ▶ Bei postnataler Fragestellung auf pränatale Alkoholexposition:  
Fettsäureethylester im Mekonium oder im Haar (Mutter/Kind)

Schwangere in Diagnostik einbinden, Biofeedback-Potenzial nutzen

Ziel: funktionierendes Arbeitsbündnis, Risikoreduktion

Ähnliches Vorgehen bei Frauen im gebärfähigen Alter

Abklärung einer vermuteten oder bestehenden Komorbidität erfolgen. Dazu gehört auch der Verdacht auf eine bestehende Alkoholerkrankung. Zum Screening auf einen Alkoholkonsum, der schon mit einem möglichen fetalen Risiko einhergeht, sind diese Marker nicht geeignet.

Die Bestimmung von FAEE im Mekonium oder im Haar kann nur Alkoholkonsum in der Schwangerschaft nach deren Ende entdecken, so dass primär kausale Interventionen nicht mehr möglich sind. Sie ermöglicht aber, betroffene Kinder unmittelbar

postpartal zu finden, gezielt zu evaluieren und gegebenenfalls eine frühe und gezielte Förderung einzuleiten, um Sekundärschaden zu minimieren.

Wegen der großen, lebenslang bestehenden Bedeutung von FAS/FAE – einer vermeidbaren Behinderung – sowohl für die betroffenen Kinder als auch für die betroffenen Familien und die Gesellschaft, wird gefordert, die Diagnostik von Alkoholkonsum während der Schwangerschaft zu verbessern [7, 54]. Unseres Erachtens ist hier noch ein beträchtlicher Forschungsaufwand zu leisten.

#### Literatur:

1. **AIM** Alcohol in Moderation <http://www.aim-digest.com/gateway/index.htm>, 2003 Zugriff: 18. Januar 2006.
2. **Allen JP, Litten RZ, Fertig JB, Sillanaukee P.** Carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and macrocytic volume as biomarkers of alcohol problems in women. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 492–6.
3. **Baldi E, Burra P, Plebani M, Salvagnini M.** Serum malondialdehyde and mitochondrial aspartate aminotransferase activity as markers of chronic alcohol intake and alcoholic liver disease. *Ital J Gastroenterol* 1993; 25: 429–32.
4. **Barr HM, Streissguth AP.** Identifying maternal self-reported alcohol use associated with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcoholism Clin Exp Res* 2001; 25: 283–7.
5. **Bearer CF, Jacobson JL, Jacobson SW, Barr D, Croxford J, et al.** Validation of a new biomarker of fetal exposure to alcohol. *J Pediatr* 2003; 143: 463–9.
6. **Bearer CF, Lee S, Salvator AE, Minnes S, Swick A, et al.** Ethyl linoleate in meconium: a biomarker for prenatal ethanol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 487–93.
7. **Bearer CF, Stoler JM, Cook JD, Carpenter SJ.** Biomarkers of alcohol use during pregnancy. *Alcohol Res Health* 2005; 28: 38–43.
8. **Bearer CF.** Markers to detect drinking during pregnancy. *Alcohol Res Health* 2001; 25: 210–8.
9. **Beck O, Helander A.** 5-Hydroxytryptophol as a marker of recent alcohol intake. *Addiction* 2003; 98: 63–72.
10. **BMA: British Medical Association.** Guidelines on Sensible Drinking. London: British Medical Association, 1995.
11. **Borucki K, Schreiner R, Dierkes J, Jachau K, Krause D, et al.** Detection of recent ethanol intake with new markers: Comparison of fatty acid ethyl esters in serum and of ethyl glucuronide and the ratio of 5-hydroxytryptophol to 5-hydroxyindole acetic acid in urine. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 781–7.
12. **Brienza RS, Stein MD.** Alcohol use disorders in primary care: do genderspecific differences exist? *J Gen Intern Med* 2002; 17: 387–97.
13. **Butcher GP, Rhodes JM, Walker R, Krasner N, Jackson MJ.** The effect of antioxidant supplementation on a serum marker of free radical activity and abnormal serum biochemistry in alcoholic patients admit-

- ted for detoxification. *J Hepatol* 1993; 19: 105-9.
14. **Chan D, Bar-Oz B, Pellerin B, Paciorek C, Klein J, et al.** Population baseline of meconium fatty acid ethyl esters among infants of nondrinking women in Jerusalem and Toronto. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 271-8.
  15. **Derauf C, Katz AR, Easa D.** Agreement between maternal self-reported ethanol intake and tobacco use during pregnancy and meconium assays for fatty acid ethyl esters and cotinine. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 705-9.
  16. **Dudenhausen JW, Kirschner R.** Psychosoziale Belastungen als Risikofaktoren der Frühgeburt – Erste Befunde der Daten des BabyCare-Projekts. *Zentralblatt Gynäkol*; 2003; 125: 112-22.
  17. **Eriksson CJ.** The role of acetaldehyde in the actions of alcohol (update 2000). *Alcohol Clin Exp Res*; 2001; 25 (5 Suppl ISBRA): 15S-32S.
  18. **Ernhardt CB, Sokol RJ, Martier S, Moron P, Nadler D, et al.** Alcohol teratogenicity in the human: a detailed assessment of specificity, critical period, and threshold. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 33-9.
  19. **Farren CK, Tipton KF.** Trait markers for alcoholism: clinical utility. *Alcohol Alcohol* 1999; 34: 649-65.
  20. **Floyd RL, O'Connor MJ, Sokol RJ, Bertrand J, Cordero JF.** Recognition and prevention of fetal alcohol syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1059-64.
  21. **Friese K, Dudenhausen JW, Kirschner R, Schäfer A, Elkeles T.** Risikofaktoren der Frühgeburt und ihre Bedeutung für Prävention und Gesundheitsförderung – Eine Analyse auf der Grundlage des BabyCare-Programms. *Gesundheitswesen* 2003; 65: 447-85.
  22. **Giersdorf N, Loh A, Bieber C, Caspari C, Deinzer A, et al.** Entwicklung eines Fragebogens zur Partizipativen Entscheidungsfindung. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2004; 47: 969-76.
  23. **Guerri C, Pascual M, García-Minguillán MC, Charness ME, Wilkemeyer ME, et al.** Fetal alcohol effects: Potential treatments from basic science. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 1074-9.
  24. **Halmesmaki E, Roine R, Salaspuro M.** Gamma-glutamyltransferrase, aspartate and alanine aminotransferrase, and their ratio, mean cell volume, and urinary diethylol in pregnant alcohol abusers. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99: 287-9.
  25. **Hazelett SE, Liebelt RA, Brown WJ, Androulakakis V, Jarjoura D, Truitt EB Jr.** Evaluation of acetaldehyde-modified hemoglobin and other markers of chronic heavy alcohol use: effects of gender and hemoglobin concentration. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 1813-9.
  26. **Jones AW, Hylan L, Svensson E, Helander A.** Storage of specimens at 4 degrees C or addition of sodium fluoride (1%) prevents formation of ethanol in urine inoculated with *Candida albicans*. *J Anal Toxicol* 1999; 23: 333-6.
  27. **Jones AW.** Lack of association between urinary creatinine and ethanol concentrations and urine/blood ratio of ethanol in two successive voids from drinking drivers. *J Anal Toxicol* 1998; 22: 184-90.
  28. **Jortani SA, Poklis A.** Emit ETS plus ethyl alcohol assay for the determination of ethanol in human serum and urine. *J Anal Toxicol* 1992; 16: 368-71.
  29. **Jortani SA, Poklis A.** Evaluation of the Syva ETS plus urine drug and serum ethanol analyzer. *J Anal Toxicol* 1993; 17: 31-3.
  30. **Klein J, Chan D, Koren G.** Neonatal hair analysis as a biomarker for in utero alcohol exposure. *N Engl J Med* 2002; 347: 2086.
  31. **Merzenich H, Lang P, Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung.** Alkohol in der Schwangerschaft – Ein kritisches Resümee. Köln: BzgA, 2002.
  32. **Moore C, Jones J, Lewis D, Buchi K.** Prevalence of fatty acid ethyl esters in meconium specimens. 2003; *Clin Chem* 49:133-6.
  33. **Mundle G, Munkes J, Ackermann K, Mann K.** Sex differences of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and mean corpuscular volume in alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 1400-5.

34. **Neumann T, Kox WJ, Spies C.** Anästhesiologisches Vorgehen bei Sucht- und Begleiterkrankungen. Suchtmedizin in Forschung und Praxis 2003; 5: 13–20.
35. **Neumann T, Neuner B, Gentilello LM, Weiss-Gerlach E, Mentz H, et al.** Gender differences in the performance of a computerized version of the alcohol use disorders identification test in subcritically injured patients who are admitted to the emergency department. Alcohol Clin Exp Res 2004; 28: 1693–701.
36. **Neumann T, Spies C.** Use of biochemical markers in clinical practice. Addiction 2003; 98: 81–91.
37. **Niemela O, Halmesmaki E, Ylikorkala O.** Hemoglobin-acetaldehyde adducts are elevated in women carrying alcohol-damaged fetuses. Alcohol Clin Exp Res 1991; 15: 1007–10.
38. **Renschmidt H.** Alkoholabhängigkeit bei jungen Menschen. Dtsch Arztebl; 2002; 99: A 787–92.
39. **Robinson MK, Myrick JE, Henderson LO, et al.** Two-dimensional protein electrophoresis and multiple hypothesis testing to detect potential serum protein biomarkers in children with fetal alcohol syndrome. Electrophoresis 1995; 16: 1176–83.
40. **Roebuck TM, Mattson SN, Riley EP.** Behavioral and psychosocial profiles of alcohol-exposed children. Alcohol Clin Exp Res 1999; 23: 1070–6.
41. **Romppanen J, Punnonen K, Anttila P, Jakobsson T, Blake J, Niemela O.** Serum sialic acid as a marker of alcohol consumption: effect of liver disease and heavy drinking. Alcohol Clin Exp Res 2002; 26: 1234–8.
42. **Russell M, Martier SS, Sokol RJ, Mudar P, Jacobson S, Jacobson J.** Detecting risk drinking during pregnancy: A comparison of four screening questionnaires. Am J Public Health 1996; 86: 1435–9.
43. **Sarkola T, Eriksson CJ, Niemela O, Sillanaukee P, Halmesmaki E.** Mean cell volume and gamma-glutamyl transferase are superior to carbohydrate-deficient transferrin and hemoglobin-acetaldehyde adducts in the follow-up of pregnant women with alcohol abuse. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 359–66.
44. **Schöneck U, Spohr HL, Willms J, Steinhäuser HC.** Alkoholkonsum und intrauterine Dystrophie. Monatsschr Kinderheilk 1992; 140: 34–41.
45. **Siedentopf JW, Nagel M, Büscher U, Dudenhausen JW.** Alkohol konsumierende Schwangere in der Schwangerenberatung: Prospektive, anonymisierte Reihenuntersuchung zur Abschätzung der Prävalenz Dtsch Arztebl 2004; 101: A-2623.
46. **Sillanaukee P, Ponnio M, Seppä K.** Sialic acid: new potential marker of alcohol abuse. Alcohol Clin Exp Res 1999; 23: 1039–43.
47. **Sillanaukee P, Seppä K, Koivula T, Israel Y, Niemela O.** Acetaldehyde-modified hemoglobin as a marker of alcohol consumption: comparison of two new methods. J Lab Clin Med 1992; 120: 42–7.
48. **Soderberg BL, Sicinska ET, Blodgett E, Cluette-Brown JE, Suter PM, et al.** Pre-analytical variables affecting the quantification of fatty acid ethyl esters in plasma and serum samples. Clin Chem 1999; 45: 2183–90.
49. **Spies C, Neumann T, Otter H, Schönfeld H, Kox WJ.** Klinische Relevanz der Suchterkrankungen in operativen Einrichtungen. Suchtmedizin in Forschung und Praxis 2003; 5: 7–12.
50. **Spies C, Rommelspacher H, Winkler T, Müller C, Brummer G, et al.**  $\beta$ -carbolines in chronic alcoholics following trauma. Addiction Biology 1996; 1: 93–103.
51. **Spies CD, Herpell J, Beck O, Müller C, Pragst F, et al.** The urinary ratio of 5-hydroxytryptophol to 5-hydroxyindol-3-acetic acid in surgical patients with chronic alcohol misuse. Alcohol 1999; 17: 19–27.
52. **Spohr H.** Nikotin und Alkohol in der Schwangerschaft In: Dudenhausen JW (Hrsg) Prägravid Risiken. Frankfurt am Main: U&M Verlagsgesellschaft, 1995.
53. **Stauber RE, Jauk B, Fickert P, Hausler M.** Increased carbohydrate-deficient transferrin during pregnancy: relation to sex hormones. Alcohol Alcohol 1996; 31: 389–92.
54. **Stiftung für das Behinderte Kind.** <http://www.stiftung-behindertes-kind.de/alcohol.html>. Zugriff 26. Mai 2005.



55. **Stoler JM, Huntington KS, Peterson CM, Peterson KP, Daniel P, et al.** The prenatal detection of significant alcohol exposure with maternal blood markers. *J Pediatr* 1998; 133: 346–52.
56. **Stowell L, Stowell A, Garrett N, Robinson G.** Comparison of serum beta-hexosaminidase isoenzyme B activity with serum carbohydrate-deficient transferrin and other markers of alcohol abuse. *Alcohol Alcohol* 1997; 32: 703–14.
57. **Strano-Rossi S.** Methods used to detect drug abuse in pregnancy: a brief review. *Drug Alc Dependence* 1999; 53: 257–71.
58. **Taracha E, Habrat B, Wozniak P, Walkowiak J, Szukalski B.** The activity of beta-hexosaminidase (uHex) and gamma-glutamyl-transferase (uGGT) in urine as non-invasive markers of chronic alcohol abuse: I. Alcohol-dependent subjects. *World J Biol Psychiatry*. 2001; 2: 184–9.
59. **Thomas JD, Garcia GG, Dominguez HD, Riley EP.** Administration of eliprodil during ethanol withdrawal in the neonatal rat attenuates ethanol-induced learning deficits. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 175:189–95 (Epub Apr 3 2004).
60. **Thomas JD, La Fiette MH, Quinn VR, Riley EP.** Neonatal choline supplementation ameliorates the effects of prenatal alcohol exposure on a discrimination learning task in rats. *Neurotoxicol Teratol* 2000; 22: 703–11.
61. **Whitty JE, Dombrowski MP, Martier SS, Subramanian MG, Sokol RJ.** Cord blood carbohydrate-deficient transferrin levels are markedly higher than maternal. *J Matern Fetal Med* 1997; 6: 45–8.
62. **WHO.** International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Related Harm. Geneva, Switzerland., [http://www.who.int/substance\\_abuse/pubs\\_alcohol.htm](http://www.who.int/substance_abuse/pubs_alcohol.htm), 2000.
63. **Winek CL, Murphy KL, Kinek TA.** The unreliability of using a urine ethanol concentration to predict a blood ethanol concentration. *Forensic Sci Int* 1984; 25: 277–81.
64. **Wisniewski, KE, Pullarkat RK, Harin A, Vartolo M.** Increased urinary dolichol in newborns whose mothers were heavy alcohol users. *Ann Neurol* 1983; 14: 382.
65. **Wurst FM, Alexson S, Wolfersdorf M, Bechtel G, Forster S, et al.** Concentration of fatty acid ethyl esters in hair of alcoholics: comparison to other biological state markers and self reported-ethanol intake. *Alcohol Alcohol* 2004; 39: 33–8.
66. **Wurst FM, Alling C, Aradottir S, Pragst F, Allen JP, et al.** Emerging biomarkers: new directions and clinical applications. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 465–73.
67. **Wurst FM, Skipper GE, Weinmann W.** Ethyl glucuronide—the direct ethanol metabolite on the threshold from science to routine use. *Addiction* 2003; 98 (Suppl 2): 51–61.



# 7 Das klinische Bild des Fetalen Alkohol-Syndroms – Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD)

*Hans-Ludwig Spohr*

Im Gegensatz zu Nikotin und den illegalen Drogen sind Alkohol und seine Abbauprodukte Gifte, für die gesichert ist, dass sie Fehlbildungen beim Embryo und Fetus erzeugen. Dies wissen wir spätestens seit der Erstbeschreibung des Fetalen Alkohol-Syndroms (FAS) durch die beiden Amerikaner *Jones* und *Smith* im Jahre 1973 [5]. Inzwischen wurde dieses Syndrom bei Kindern chronisch alkoholabhängiger Frauen weltweit diagnostiziert und gilt als eine der häufigsten Ursachen für eine angeborene psychomotorische Retardierung [13].

Tierexperimentell gelang *Sulik* 1981 (Abb. 1) in einem Mausmodell der Nachweis eines teratogen bedingten typischen Fetalen Alkohol-Syndroms [14].

In Deutschland leben nach Schätzung der Deutschen Hauptstelle gegen die Suchtgefahren etwa 1,5 Millionen Menschen mit einer behandlungsbedürftigen Alkoholabhängigkeit. Geht man davon aus, dass etwa 20% der chronischen Alkoholiker Frauen im gebärfähigen Alter sind, so ergibt sich eine Größenordnung von ungefähr 0,3 Millionen Frauen, die durch ihren Alkoholmissbrauch ein geschädigtes Kind zur Welt bringen können.

In diesen Zahlen nicht enthalten ist der Anteil der deutschen Bevölkerung, der missbräuchlich Alkohol konsumiert, das sind etwa 5%. Auch hier findet sich ein Risikopotenzial für fetale Schäden.

Das nationale Institut für Drogenmissbrauch [6] in den USA hat 1990 in einer repräsentativen Umfrage folgende Daten zum Alkoholgenuss in der amerikanischen Bevölkerung herausgegeben:

70% aller Frauen haben schon einmal Alkohol getrunken, 61% davon im letzten Jahr. 41% haben im letzten Monat vor der Befragung Alkohol getrunken, 25% der befragten Frauen tranken mindestens einmal pro Woche und 6% davon mindestens fünf und mehr Drinks pro Woche. In einer weiteren Studie haben *Day et al.* [2] belegt, dass in ihrem Kollektiv alkoholabhängiger Frauen mehr als zwei Drittel zusätzlich Raucherinnen waren und 59% Marihuana, 8% Kokain und 16% Heroin und andere Drogen zu sich nahmen.

Genaue Zahlen über die Häufigkeit des chronischen Alkoholmissbrauches in der Schwangerschaft und der dadurch geschädigten Kinder in Deutschland gibt es nicht.

Eine Analyse aller bis zum Jahre 1987 durchgeführten internationalen prospektiven Studien zur Häufigkeit des Syndroms ergab eine durchschnittliche Inzidenz von 1 FAS : 1000 Lebendgeborene in den westlichen In-

dustriestaaten [1], wobei die – heute in der klinischen Bedeutung mehr in den Vordergrund rückenden – unvollständig ausgeprägten Formen des Syndroms nicht berücksichtigt wurden. Damit stellt das Fetale Alkohol-Syndrom zusammen mit dem Down-Syndrom (1 : 833 der Geburten) eine häufige Ursache für eine angeborene mentale Retardierung dar.

In einer eigenen, 1993 vorgenommenen prospektiven Untersuchung über den Zusammenhang von pränataler Dystrophie und chronischem Alkoholabusus während der Schwangerschaft ergab sich bei 1006 untersuchten Schwangerschaften eine Inzidenz von einem diagnostizierten FAS (die Mutter kam betrunken zur Geburt, das Neugeborene hatte einen Alkohol-Foetor ex ore) und von fünf unvollständig ausgeprägten Formen dieses Syndroms (Fetal Alcohol Effects, FAE), bei denen die Diagnose nicht bei Geburt von den Geburtshelfern

gestellt wurde, sondern erst im Alter von 9–18 Monaten bei einer gezielten Nachuntersuchung möglich war [7] (Tab. 1).

## Das klinische Bild

Die Fazette des klinischen Bildes reicht von diskreten morphologischen Normabweichungen bis hin zur schweren intrauterinen Schädigung mit dem Auftreten einer Mikrozephalie, einer postnatalen Dystrophie,

Tab. 1: Verlaufsstudie zur Entwicklung von Kindern mit pränataler Alkoholexposition [6].

- ▶ 47/1009 Geburten eines Jahrgangs einer Berliner Geburtsklinik wiesen während der SS oder bei der Geburt eine intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) auf.
- ▶ 5/47 Kindern mit IUGR erwiesen sich 8–10 Monate nach der Geburt als ein FAS/FAE.
- ▶ 1/47 Neugeborenen wird als FAS mit einem voll ausgeprägten Syndrom bei Geburt diagnostiziert.

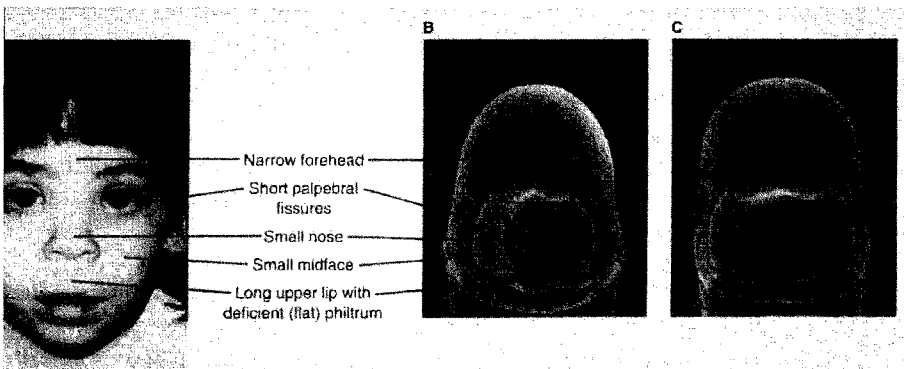


Abb. 1: Experimentelle Darstellung der klinischen dysmorphen Symptome des FAS im Mausmodell [14].

deutlicher muskulärer Hypotonie, mentaler Retardierung, verbunden mit Herz-, Nieren- und Genitalfehlbildungen sowie zahlreichen kleineren Auffälligkeiten im Sinne einer kraniofazialen Dismorphie (Abb. 2).

Da es beim FAS die große richtungsweisende Fehlbildung wie bei der Thalidomid-Embryopathie oder die genetische Diagnosesicherung durch die Chromosomenuntersuchung wie beim Down-Syndrom nicht gibt, kann die Diagnose nur mosaikartig zusammengesetzt werden und so das typische FAS-Bild ergeben.



Abb. 2: Dreijähriges Mädchen mit einem voll ausgeprägten schweren Fetalen Alkohol-Syndrom.

Die Research-Society on Alcoholism [5] empfiehlt die Diagnosen FAS und FAE, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: Der mütterliche Alkoholismus ist sicher belegt und die Untersuchung am betroffenen Kind bestätigt zwei dieser drei Indikatoren:

- ▶ prä- und postnatale Wachstumsretardierung
- ▶ Dysfunktion des zentralen Nervensystems (jede neurologische Auffälligkeit, Entwicklungsverzögerung, intellektuelle Schädigung/Störung)
- ▶ Charakteristische kraniofaziale Auffälligkeiten:
  - Mikrozephalie
  - schmale Lidspalten
  - schmale Oberlippe
  - schwach modelliertes Filtrum
  - Abflachung des Mittelgesichts (Maxillahypoplasie)

Der Begriff FAE kann benutzt werden, wenn der mütterliche Alkoholabusus sicher dokumentiert ist und wenn der Patient lediglich zwei der aufgelisteten drei Indikatoren für das FAS aufweist. Mit dieser Definition können auch die häufigeren leichteren („abortiven“) Formen der intrauterinen Alkoholexposition diagnostisch beschrieben und erfasst werden (Abb. 3).

In der neueren amerikanischen Literatur wird zunehmend der Terminus FASD (Fetal Alcohol Spectrum Disorders) favorisiert, der mehr als die beiden starren Einteilungen FAS und FAE darauf hinweist, dass es sich um eine sehr variable Expression des Syn-

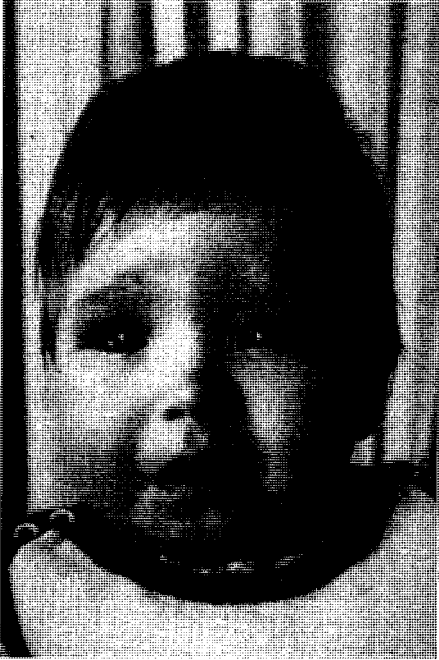


Abb. 3: Acht Monate altes Mädchen mit einem Alkohol-Syndrom im Sinne eines FAE (Fetal Alcohol Effects).

droms handeln kann [8]. Außerdem haben Langzeitstudien inzwischen nachgewiesen [10, 11] dass die Prognose der kognitiven und psychopathologischen Entwicklung betroffener Patienten bei FAS und FAE gleich ungünstig verlaufen können, so dass das FAE nicht einfach die abgeschwächte Form eines FAS darstellt.

### **Klinischer Verlauf**

Im Gegensatz zu den neurologischen und psychiatrischen Störungen der Kinder mit FAS/FAE bilden sich die

klinischen Auffälligkeiten der dysmorphen Stigmata im Gesicht mit der Zeit zurück.

In einer eigenen 10-Jahres-Langzeituntersuchung an einer größeren Patientengruppe konnten wir belegen, dass eine Reihe der betroffenen Jugendlichen und jungen Erwachsenen in der Nachuntersuchung 10–15 Jahre nach der Erstdiagnose bei gleichen Untersuchungskriterien nicht mehr sicher als ein FAS/FAE identifiziert werden konnte [10]. Die voll ausgeprägten Formen ließen zwar die Syndromdiagnose auch im Schul- und Adoleszentenalter zu, jedoch zeichnete sich auch hier eine deutliche Intensitätsabnahme der kraniofazialen Dysmorphie ab [12].

Im Gegensatz zur morphologischen Rückbildungstendenz des Syndroms mussten wir feststellen, dass vor allem psychopathologische und psychiatrische Störungen, insbesondere aber kognitive Defizite, die bei Schulbeginn diagnostiziert wurden, auch in der Adoleszenz ohne erkennbare Tendenz zur intellektuellen Besserung bestehen blieben [9, 10, 11].

Bei der 10-Jahres-Nachuntersuchung von 70 Patienten fiel auf, dass trotz teilweise langjähriger stabiler Familienverhältnisse und intensiver Förderung durch die in der Regel sehr engagierten Pflegeeltern kaum ein Kind sich während der gesamten Schulzeit schulisch deutlich verbessert hatte, im Gegenteil: Bei der Erstuntersuchung waren noch 46% der Kinder (28/60) normale Vorschul- oder Schulkinder, nach 10 Jahren (Zweituntersu-

chung) hatten nur 13% eine Regelschule absolviert, 33% hatten eine Sonderschule für Lernbehinderte besucht und 14% eine Sonderschule für geistig Behinderte.

Die gleiche Tendenz ließ sich durch einen 10-Jahres-Vergleich des durchschnittlichen Intelligenzquotienten der betroffenen Patienten belegen [10] (Tab. 2).

Häufig war dabei zu beobachten, dass weniger die kognitive Entwicklungsretardierung für die ungünstige Gesamtentwicklung der Kinder verantwortlich zu sein schien als primär die bleibenden psychiatrischen Störungen (Tab. 3 und Abb. 4).

Wenn das Krankheitsbild in der frühen Kindheit übersehen wird, so ist es kaum wahrscheinlich, dass später im Schul- und Adoleszentenalter der behandelnde Arzt in der Lage ist, bei der Vorstellung kleiner, zappeliger oder dystropher Pflegekinder mit Mikrozephalie, Hyperaktivität oder Lernstörungen in der Praxis eine richtige Diagnose zu stellen. Es stehen dann

Tab. 3: Persistierende Psychopathologien bei FAS/FAE.

- ▶ Sprachstörungen
- ▶ Automatismen/Stereotypien
- ▶ Ängste und Abhängigkeitsprobleme
- ▶ Hyperkinetische Störungen

endokrinologische Untersuchungen im Vordergrund sowie die Behandlung von schulischen Verhaltensstörungen, die auf die Umwelt und die allgemeinen familiären Verhältnisse zurückgeführt werden. Allein eine intensive Nachforschung nach dem Schicksal der biologischen Mutter und der Nachweis einer mütterlichen Alkoholsucht während der Schwangerschaft kann hier die Diagnose einer teratogenen Schädigung des betroffenen Patienten ergeben [8].

Es ist daher wichtig, auch jugendliche Patienten mit FAS/FAE noch zu identifizieren. Das ist aber nur möglich, wenn die untersuchenden Ärzte mit dem Syndrom der intrauterinen Alkoholschädigung vertraut sind (Abb. 5).

Tab. 2: Intelligenzquotienten im Verlauf. Intelligenz im Verlauf (N=70; Testbefunde einschließlich klinischer Beurteilungen bei nicht testbaren Kindern).

Erstuntersuchung	Letzte Untersuchung						
	IQ	115–86	85–71	70–51	50–36	35–21	<20
IQ 115–86 (N=24)		19	4	1	–	–	–
IQ 85–71 (N=24)		1	20	2	1	–	–
IQ 70–51 (N=11)		–	3	6	2	–	–
IQ 50–36 (N= 3)		–	–	–	2	1	–
IQ 35–21 (N= 7)		–	–	–	1	2	4
IQ <20 (N= 1)		–	–	–	–	–	1

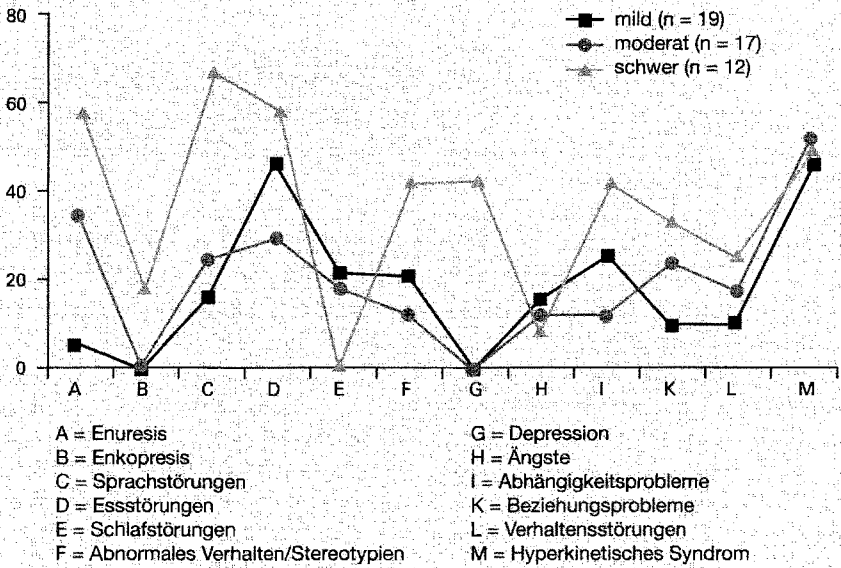


Abb. 4: Ausprägung der psychopathologischen Teilsymptome bei Kindern mit FAS/FAE [10, 11].



Abb. 5: Moderates fetales Alkoholsyndrom (FAE) bei einem Kind im Alter von 8 Monaten, 3 Jahren und 15 Jahren.



## Mütterlicher Alkoholkonsum und Grenzen fetaler Schädigung

Die Schädigung des Kindes ist abhängig von der Dauer, der Menge sowie der Art und Weise des mütterlichen Trinkverhaltens vor und während der Schwangerschaft und möglicherweise auch von den eingenommenen Alkoholika selbst.

Daneben spielen zusätzliche genetische Faktoren der alkoholkranken Frau eine Rolle, ohne dass dies bisher wissenschaftlich eindeutig und überzeugend belegt werden konnte. Der väterliche Alkoholismus spielt bei der Entstehung des FAS keine Rolle. Die Alkoholschädigung ist keine chromosomale Störung, sondern eine teratogene Schädigung durch Äthanol und seine Metaboliten.

Die Pathogenese des FAS ist trotz einer Vielzahl tiereperimenteller und klinischer Untersuchungen bis heute ungeklärt. Sicher ist, dass der Alkohol und vor allem das Acetaldehyd über die Plazenta in den fetalen Blutkreislauf gelangt und auf den biochemisch noch weitgehend unreifen Embryo und Fetus trifft, wo die Entgiftung des Alkohols nur verzögert stattfindet. Die toxischen Substanzen schädigen direkt als Mitosegift die Zellteilung und wirken in der Embryonalzeit auf die Entwicklung der Organe und beim Fetus besonders schädigend auf das komplexe Wachstum und die empfindliche Reifung des Gehirns ein.

Erwartungsgemäß gibt es keine sichere Grenze, bis zu der eine Frau un-

beschadet Alkohol in der Schwangerschaft zu sich nehmen kann. Es liegen inzwischen zahlreiche Studien vor, die zeigen, dass bei gesunden Frauen geringe Mengen Alkohol während der Schwangerschaft keine klinisch nachweisbaren Schädigungen beim Neugeborenen verursachen.

Eine vor einigen Jahren abgeschlossene europäische Studie ermittelte in insgesamt sechs europäischen Ländern das normale und übliche Trinkverhalten während der Schwangerschaft und seine Auswirkungen auf die Entwicklung des Neugeborenen. Die Studie an über 6000 Frauen kam zu dem Ergebnis, dass bei einem Alkoholkonsum von mehr als 120 g reinem Alkohol pro Woche (ein Glas Wein pro Tag), eine Menge, die nur von einer geringen Zahl der untersuchten Frauen getrunken wurde, eine diskrete aber signifikante Abnahme der Körperlänge an den ansonsten gesunden Neugeborenen erkennbar war [4].

Ob es sich bei dieser Alkoholmenge, die etwa einem Glas Wein pro Tag entspricht, um einen Schwellenwert handelt, unter dem das Trinken von Alkohol in der Schwangerschaft nicht gefährlich ist, mag allerdings bezweifelt werden, da vor allem diskrete neurologische und kognitive Störungen beim Neugeborenen nicht zu erfassen sind. Wahrscheinlicher ist wohl, dass auch geringere Alkoholmengen während der Schwangerschaft – z.B. das gelegentliche Trinken („saturday night drinking“) – durchaus psychische und mentale Auffälligkeiten bei den betroffenen Kindern

bewirken können, auch wenn ein typisches Alkoholsyndrom bei der Mutter bei weitem nicht vorliegt.

## Langzeitprognose des FASD

In einer gerade abgeschlossenen, noch unveröffentlichten Longitudinal-Untersuchung wurden in der Berliner Arbeitsgruppe 37 inzwischen erwachsene Patienten nachuntersucht, die vor 20 bis 25 Jahren als FAS/FAE-Kinder in Berlin diagnostiziert worden waren.

Die Ergebnisse bestätigen die Befunde [8, 14] aus Seattle, die in einer großen Querschnittsuntersuchung festgestellt hatten, dass es sich bei dem Fetalen Alkohol-Syndrom um eine persistierende, wahrscheinlich lebenslange mentale, körperliche und neuropsychiatrische Schädigung handelt, die durch intensive Betreuung zwar in ihrer Schwere abgemildert, jedoch nicht verhindert werden kann.

Bei der Berliner Längsschnittuntersuchung bis ins Erwachsenenalter ergab sich, dass 80% der betroffenen 37 jungen Frauen und Männer nicht selbständig leben konnten und lediglich 12% von ihnen eine reguläre Arbeitsstelle gefunden hatten und den Lebensunterhalt selbst verdienen konnten. Es ergab sich dabei überraschenderweise prognostisch kein Unterschied zwischen den ehemals als

FAS-Kinder diagnostizierten Patienten und den FAE-Patienten. Im Gegenteil hatten die erwachsenen männlichen FAE-Patienten größere Probleme, im Erwachsenenleben zu recht zu kommen, im Vergleich zu den FAS-Patienten, da sie in der Regel aufgrund der mangelnden Dysmorphiezeichen von ihrer Umwelt nicht als Patienten mit einer neuropsychiatrischen Erkrankung identifiziert worden waren (Abb. 6, 7).

Zusammenfassend müssen wir feststellen, dass durch chronischen Alkoholabusus der Mutter in der Schwangerschaft nicht nur das relativ seltene Fetale Alkohol-Syndrom verursacht werden kann, sondern dass die intrauterine Alkoholexposition chronisch alkoholkranker Frauen häufiger auch zu morphologisch diskreteren Schädigungsformen im Sinne eines FAE oder FASD führen kann. Die fetale Störung ist für das Leben und Wohlbefinden der Patienten durch persistierende psychiatrische und kognitive Störungen auch im Erwachsenenalter belastend.

Bisher gibt es keine kausal wirksame Therapie zur Behandlung dieser Patienten, aber ohne den oft selbstlosen Einsatz der Adoptiv- und Pflegeeltern über viele Jahre wären die betroffenen Kinder und Jugendlichen mit ihren vielen organischen Störungen und psychischen Verhaltensauffälligkeiten hoffnungslos verloren.



Abb. 6: 32-jähriger Mann mit FAS.

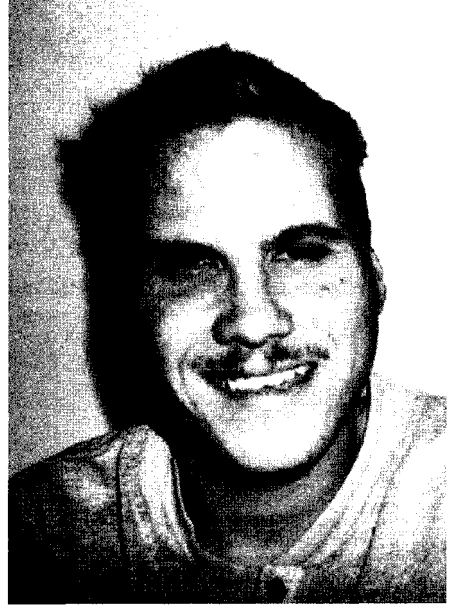


Abb. 7: 21-jähriger Mann mit FAE.

## Literatur

1. **Abel E, Sokol R.** A revised conservative estimate of the incidence of FAS and its economic impact. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15: 514–524.
2. **Day N, Richardson G, Geva D, Robles N.** Alcohol, marijuana, and tobacco: The effects of prenatal exposure on offspring growth and morphology at the age of six. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17: 234–237.
3. **Famy C, Streissguth AP, Unis AS.** Mental illness in adults with fetal alcohol syndrome or fetal alcohol effects. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (4): 552–554.
4. **Florey CD.** EUROMAC. A European concerted action: maternal alcohol consumption and its relation to the outcome of pregnancy and child development at 18 months. *Methods. Int J Epidemiol.* 1992; 21 (Suppl 1): S38–9.
5. **Jones KL, Smith DW.** Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973; 2: 999–1001.
6. **National Institute on Drug Abuse.** National Household Survey on Drug Abuse: 71 990 Population Estimates. DHHS Pub. No. 91-1732. Washington DC: Supt. of Docs. US Govt. Print. Off. 1991.
7. **Schöneck U, Spohr HL, Willms J, Steinhausen HC.** Alkoholkonsum und intrauterine Dystrophie: Auswirkungen und Bedeutung im Säuglingsalter. *Monatsschr Kinderheilk* 1992; 140: 34–41.
8. **Sokol RJ, Clarren SK.** Guidelines for use of terminology describing the impact of prenatal alcohol on the offspring. *Alcoholism* 1989; 13: 597–598.
9. **Spohr HL, Willms J, Steinhausen HC.** The Fetal Alcohol Syndrome in adolescence. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 404: 419–426.

10. **Spohr HL, Willms J, Steinhausen HC.** Prenatal alcohol exposure and longterm developmental consequences: A 10-year follow-up of 60 children with fetal alcohol syndrome (FAS). *Lancet* 1993; 341: 907–910.
11. **Steinhausen HC, Spohr HL.** Longterm outcome of children with fetal alcohol syndrome: Psychopathology, behavior and intelligence. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22 (2).
12. **Steinhausen HC, Willms J, Spohr HL.** The longterm psychopathological and cognitive outcome of children with fetal alcohol syndrome. *J Am Acad of Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 990–4.
13. **Streissguth AP, Aase JM, Clarren SK, Randels SP, La Due RA, Smith DW.** Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *JAMA* 1991; 265: 1961–1967.
14. **Sulik KK, Johnston MC, Webb MA.** Fetal alcohol syndrome: Embryogenesis in a mouse model. *Science* 1981; 214: 936–8.

# 8 Psychopathologie bei Kindern und Jugendlichen mit Fetalem Alkohol-Syndrom

*Reinhold Feldmann*

## Alkohol und Gehirn

Das Gehirn ist im fetalen Organismus das für Alkohol anfälligste Organ, denn es ist das Organ mit dem größten Sauerstoffbedarf und der größten Stoffwechselaktivität. Alkohol kann in jeder Phase der embryonalen und fetalen Entwicklung schädigend wirken. Kinder mit fetalem Alkohol-Syndrom (FAS) zeigen entsprechend vielfältige Malformationen des Gehirns und allgemein des zentralen Nervensystems. Typisch sind Wachstumsstörungen des gesamten Gehirns (Mikrozephalie und Mikroenzephalie [1, 18]) sowie zerebrale Dysgenesien in Form von Mikrogylie [19] und verwachsenen Frontallappen [6, 9, 14, 15, 28, 30, 31, 48]. Weitere mögliche Folgen beim pränatal alkoholgeschädigten Kind sind Hydrozephalus, zerebelläre Dismorphien [35], Hirnstammveränderungen sowie Agenesie des Corpus callosum bzw. das Fehlen des Balkens [12, 26, 46]. Es scheint, dass die Basalganglien und der Nucleus caudatus durch Alkohol besonders leicht angegriffen werden [17, 26].

Berichtet wird zudem über eine verminderte Zellzahl [4, 5, 27], Defizite in der Dendritenstruktur [10], mangelhafte Myelinisierung und Veränderungen der Neurotransmitter [19]. Die Produktion der Transmitter sowie ihre

Verteilung, Zusammensetzung und die regionale Wirkung sind nachhaltig gestört [22, 47], dies betrifft besonders Dopamin,  $\beta$ -Hydroxylase, Noradrenalin und Acetylcholin [5].

Neben den häufigen hirnorganischen Fehlbildungen findet sich ein komplexes, sehr variables Muster von neuropsychologischen und psychopathologischen Auffälligkeiten [21, 42]. Unter einer geistigen Entwicklungsverzögerung leiden etwa 90% aller Kinder mit FAS [13, 21, 23, 42]. Insgesamt allerdings korrelieren die pathologischen Veränderungen des Gehirns nicht mit den sonstigen körperlichen Veränderungen, die Größe, Gewicht, faziale Dismorphien und Fehlbildungen anderer Organe betreffen. So gibt es Kinder, die trotz äußerlich unauffälligen Erscheinungsbildes schwere zentralnervöse Veränderungen aufgrund des Alkoholkonsums der schwangeren Mutter aufweisen.

## Kognitive Störungen

Zu den Merkmalen des FAS gehören auch die teils erheblichen kognitiven Defizite der betroffenen Kinder. Die Intelligenz ist vermindert. Festzustellen ist dabei in gängigen Testverfahren eine sehr homogene Senkung von Handlungs- und Verbal-IQ. Insgesamt

bleibt der IQ deutlich unter 80 [36, 37, 44, 45]. Die intellektuellen Leistungseinbußen zeigen sich vor allem im logischen Denken und beim Lösen komplexer Aufgaben, beim Rechnen und kombinatorischen Denken. Höhergradige intellektuelle Prozesse wie Abstraktionen, Erlernen von Regeln und Erfassen von Sinnzusammenhängen sind erschwert oder sogar ganz unmöglich [7, 8, 32, 33, 34, 39, 40, 41, 43, 44, 45].

Im Denken und Handeln zeigt sich eine Naivität, die man als „persistierende Infantilität“ bezeichnen kann. Es werden bis ins Erwachsenenalter hinein unrealistische Wünsche, unerfüllbare Zukunftshoffnungen und kindliche Gedanken zu Beruf, Freizeitgestaltung, Kleidung und Lebensführung geäußert [18]. Die Kinder und auch die Jugendlichen entwickeln kein Gespür für den Wert von Geld – sie verschenken es ohne weiteres oder kaufen die erstbesten Dinge, die sie sehen. Auch fehlt ihnen oft ein Verständnis für Zeiträume, sie leben ganz im „Jetzt“ und können über Vergangenheit oder Zukunft nicht nachdenken.

Bei den Kindern und Jugendlichen mit FAS sind zudem das formale Denken und die Informationsverarbeitung verzögert und zähflüssig. Denkabläufe sind abschweifend und wenig zusammenhängend. Eigene Spielideen entwickeln sie meist nicht, sondern ahmen die Spiele anderer Kinder nach. Beim Nacherzählen, der Ausgestaltung eigener Vorstellungen und der Schilderung von Gedanken wirken die Patienten

oft weit überfordert. Ihre Aussagen sind dann arm an Assoziationen, erscheinen stereotyp und oft wie einstudiert [20]. Wenn sie erzählen sollen, was sie erlebt haben, was andere Personen gemacht haben oder auch, wie es zu diesem Unfall oder jenem Konflikt kam, weichen sie oft aus, erzählen widersprechende oder sichtlich der Fantasie entsprungene Versionen. Sie tun das nicht, um etwas zu verbergen, sondern, weil sie tatsächlich nicht verstanden haben, was geschehen ist und auch der Ablauf des Geschehens ihnen unklar blieb.

Die Merkfähigkeit bei diesen Kindern ist deutlich verringert, das betrifft das Kurz- wie auch das Langzeitgedächtnis [11, 19, 20, 25, 42, 43]. Das schlechte Kurzzeitgedächtnis behindert sie in der Lernfähigkeit, was unter anderem zu den sehr häufigen Problemen beim Verstehen und bei der Mitarbeit in der Schule führt. Wenn sie Neues lernen, scheinen sie das zuvor gelernte darüber zu vergessen. Lerninhalte bauen bei ihnen nicht aufeinander auf; sie können nicht auf andere Anwendungsgebiete übertragen werden.

Auch im familiären Miteinander können die Kinder trotz häufiger Wiederholungen und Erklärungen viele alltägliche Handlungen nicht selbstständig ausführen. Sie müssen vielmehr täglich an ihre Aufgaben erinnert werden, brauchen selbst dann noch Anleitung und Kontrolle. Alltagsrituale werden nur mühsam gelernt, und nach kurzer Unterbrechung, etwa nach einer Urlaubsreise, sind sie oft vergessen.

Die meisten alkoholgeschädigten Kinder haben eine stark verminderte Konzentrationsfähigkeit. Sie sind nur kurzzeitig aufmerksam und interessiert, sind leicht ablenkbar und reagieren verlangsamt [18, 45]. Sie bringen Spiele, bei denen Geduld erforderlich ist, nicht zu Ende und lassen sich kaum lange von einer Beschäftigung einnehmen. Entsprechend können sie Verabredungen nicht einhalten und Aufträge nicht gut ausführen. Soll das Kind etwa seine Schultasche, die Schuhe und die Jacke holen, wird es für jeden Auftrag erneut gehen oder aber unterwegs abgelenkt werden und keinen der Aufträge erledigen. Außerhalb der Familie wird das Unvermögen der Jugendlichen, ohne wiederholte Anleitung und Kontrolle Arbeiten selbständig zu erledigen, oft nicht verstanden. Nicht selten verlieren sie deshalb z.B. sehr schnell ihre Ausbildungsplätze.

Problematisch ist, dass sich diese erheblichen, durch intrauterine Alkoholexposition bedingten Einschränkungen intellektueller Fähigkeiten auch bei optimaler Förderung als unumkehrbar erweisen [37]. FAS ist damit vor allem psychotherapeutischen Maßnahmen sowie pädagogischen Bemühungen (Eltern, Erzieher) weit weniger zugänglich als andere Störungen der Entwicklung.

## **Wahrnehmung, Sprache und Motorik**

Die Wahrnehmungsfähigkeit kann in allen Bereichen beeinträchtigt sein.

Alkoholgeschädigte Kinder sind weniger aufnahmefähig als ihre Altersgenossen [2, 7, 16]. Sie zeigen eine Verminderung der Raum- und Formwahrnehmung und haben Schwierigkeiten bei der Wort- und der Figurenerkennung. Neben der visuellen kann auch die haptische und die akustische Perzeption gestört sein [3, 4].

Die meisten Kinder mit FAS sind zudem auffallend schmerzempfindlich. Sie bemerken Verletzungen nicht und können schon deshalb aus ihnen keine Verhaltensänderung oder vermehrte Vorsicht ableiten. Nur bei einem Teil der betroffenen Kinder normalisieren sich diese Störungen im Altersverlauf.

Kinder mit FAS zeigen mehrheitlich Sprachentwicklungsstörungen [38, 41]. Verzögert ist vor allem der Erwerb des Wortschatzes, der Artikulation und der Syntax. Redefluss und Sprachantrieb wirken schwach [33, 34]. Um diese Barriere zu überwinden, bedienen sich viele Kinder anfangs einer Gestensprache. Wenn eine ständige Bezugsperson bei der Sprachvermittlung zur Verfügung steht, wird die genannte Verzögerung meist schnell überwunden. Nicht selten nutzen die betroffenen Kinder dann ihre Fähigkeiten, um viel zu reden und eigenes oder fremdes Handeln sprechend zu begleiten. Während so das Sprechen bald keine Schwierigkeiten mehr bereitet, bleiben die Grenzen beim Verstehen oft weiterhin eng.

Bei einer angeborenen Muskelhypotonie und gestörter zerebellärer Funktionen kann die statomotorische

Entwicklung verzögert sein [2, 18, 24, 43]. Die neuronalen Schädigungen durch Alkohol bedingen neuromotorische, kortikale, subkortikale und zerebelläre Bewegungsstörungen, die teils nur diskret ausgeprägt sind [24]. Sie können durch ihre feinmotorische Ungeschicklichkeit in eine Außenseiterposition geraten. Jedoch zeigt sich aufgrund der Lebhaftigkeit und der Hyperaktivität häufig sehr wohl eine gute Entwicklung des Krabbelns, des aufrechten Gangs und des Laufens. Sie entwickeln nicht selten besonders gute (grob-) motorische Fähigkeiten, allerdings überschätzen sie sich leicht beim Laufen, Radfahren oder Klettern.

## **Soziale und emotionale Störungen**

Oft noch belastender für (Pflege-) Eltern sind die emotionalen Auffälligkeiten und Verhaltensstörungen bei Kindern mit FAS. Hyperaktivität etwa findet sich bei keinem Fehlbildungssyndrom so häufig wie bei FAS [18]. Als besonders störend wirkt sich die Hyperaktivität im Kleinkind- und Schulkindalter aus, da das Lernen und die soziale Reifung sehr schwer fallen. Zentrale Merkmale sind ständige motorische Unruhe, Nervosität, ständig wechselnde Interessen, häufig als untragbar empfundene Zügellosigkeit, Ungehemmtheit und Impulsivität im Sozialverhalten. Die Kinder sind leicht ablenkbar und zeigen häufig Aufmerksamkeit heischendes Verhalten [18, 29]. In der Schule fallen sie auf, weil sie

nicht still sitzen können und ständig undiszipliniert sind, was auch für die Mitschüler zum Problem werden kann.

Alkoholgeschädigte Kinder zeigen plötzlich wechselnde Stimmungen, sie fallen von unbekümmerter Fröhlichkeit in eine depressive Stimmung, ja sogar unvorhersehbar in Trauer und heftiges Weinen. Die Affekte können nur schwer kontrolliert werden, Frustrationen werden nicht leicht toleriert, doch lassen sie sich durch Ablenkungen leicht beruhigen [20]. Die Risiken des eigenen Verhaltens, z.B. beim Spielen, können nicht eingeschätzt werden. Die natürliche Angst vor Gefahren fehlt im Allgemeinen. Sie sind waghalsig, übermütig, geraten im Straßenverkehr oder beim Klettern in gefährliche Situationen. Sie benötigen daher gezielte Betreuung. Ihre erhöhte Risikobereitschaft verlangt neben Aufmerksamkeit auch Geduld und Zuwendung, damit ihnen ein Gefühl für Gefahrensituationen vermittelt werden kann. Im Gegensatz zu anderen Kindern scheinen sie aber selbst aus schlechten Erfahrungen nicht zu lernen.

Auffälliges Merkmal ist bei den meisten Kindern mit FAS ein geringes Distanzgefühl [32, 39, 42]. Sie zeigen kein natürliches Misstrauen und suchen spontan die Nähe auch unbekannter erwachsener Personen. In ihrer Kontaktsuche sind sie meist anschiemgsam. Ein solches Verhalten kann angenehm und kindgerecht wirken, da es bei ihnen jedoch in übersteigertem Ausmaß auftreten kann, wird



es von den Erwachsenen oft als befremdlich und unangenehm empfunden. Kinder mit FAS gehen auch unbefangen auf andere Kinder zu. Da sie aber distanzlos anhänglich sind, dabei soziales Taktgefühl vermissen lassen, werden sie nicht akzeptiert und schnell abgelehnt. Kinder und auch Jugendliche mit FAS können soziale Beziehungen nicht adäquat einschätzen. Nicht selten stellen sie eine Person, die sie soeben kennen gelernt haben, als „besten Freund“ vor.

Diese genannten Verhaltensweisen, die Affektlabilität, die teilweise übertrieben gehobene und aktive Stimmung gepaart mit Distanzlosigkeit und mangelnder Affektkontrolle erschweren die Einbindung eines Kindes mit FAS in das soziale Umfeld erheblich. Die Kinder können sich nicht ins Spiel, in die familiären Aufgaben oder in den täglichen Schulunterricht einfügen [18, 39, 44, 45]. Auch von gleichaltrigen Spielkameraden werden sie oft abgelehnt, weil sie die Spiele nicht verstehen, nach kurzer Zeit die Lust am Spiel verlieren oder dieses impulsiv stören.

Häufig sind ihnen die eigenen körperlichen, persönlichen und geistigen Grenzen wenig bewusst. Sie verstehen nicht, warum sie abgelehnt werden. Das kann dazu führen, dass sie dann eigene Beschäftigungen suchen oder auch, dass sie sich nicht abweisen lassen, sondern anhänglich bleiben und so noch mehr Unwillen wecken. Viele ältere Kinder und auch noch Jugendliche mit FAS spielen zudem lieber mit deutlich jüngeren Kindern, da sie von

Gleichaltrigen mehr und mehr abgelehnt werden und selbst auch der Überforderung durch den Kontakt mit Gleichaltrigen entgehen möchten. Im Verlauf der Pubertät bemühen sie sich wieder um altersgerechte Kontakte und geraten hier in vielfältige Konflikte. Einige der betroffenen Jugendlichen ziehen daraus die Konsequenz, lieber zu Hause zu bleiben, denn „draußen habe ich doch nur Ärger“. Andere suchen die Nähe zu Gleichaltrigen, um Gefallen und Zuwendung zu finden, und nehmen dabei oft unbeeirrbar Rückschläge, Ablehnung und Spott in Kauf.

Die betroffenen Kinder und Jugendlichen sind überwiegend naiv, leichtgläubig und verleitbar; sie können die Konsequenzen ihres sozialen Handelns oft nicht abschätzen. Sie begegnen anderen Kindern und Fremden vertrauensselig. Die große Unbekümmertheit führt im späteren Leben zu erheblichen sozialen Problemen. Aufgrund ihrer Leichtgläubigkeit geraten sie immer wieder in unangenehme Situationen, deren Konsequenzen sie nicht verstehen. Dennoch scheinen sie auch hier aus schlechten Erfahrungen, ja selbst aus Strafen nicht zu lernen. Jugendliche mit FAS sind erheblich gefährdet, da sie Fremden arglos gegenüber stehen und nicht fähig sind, fremde Absichten zu durchschauen. Auf ein freundliches Wort folgen sie gern, ohne erfassen zu können, was mit ihnen geschieht, und ohne zu bemerken, dass ihr Vertrauen ausgenutzt wird. Mädchen mit FAS, die auf fremde Zuwendung gutgläubig

antworten, nicht selten sogar selbst in offensiv sexualisierter Weise Kontakt suchen, sind in besonderem Maß gefährdet. Leicht verführbar sind auch die Jungen, die sich Gleichaltrigen anschließen wollen.

Jugendliche mit FAS sind spontan nicht häufiger delinquent als ihre Altersgenossen, lassen sich aber leichter und stets unwissentlich für kriminelle Zwecke einspannen. Oft reicht der Hinweis: „Wenn du mein Freund sein willst, dann ...“ Die betroffenen Jugendlichen sind dann Mitläufer, nicht Initiatoren der Handlung (Diebstahl, Sachbeschädigung), stehen für die anderen „Schmiere“. Werden sie von Erwachsenen zur Verantwortung gezogen, können sie das eigene Handeln weder verstehen noch erklären. Da sie keine Schuldgefühle entwickeln und wenig Einsicht zeigen, werden sie nicht selten besonders hart bestraft. Weil sie aber aus Erfahrungen nicht lernen und auch den Sinn der Strafe nicht verstehen können, geraten sie bald erneut in vergleichbare Schwierigkeiten. Meist eskaliert schließlich dieses Wechselspiel von wachsender Empörung der Autoritätsperson – gefolgt von immer härterer Bestrafung – und wachsender Hilflosigkeit und Verzweiflung der betroffenen Jugendlichen und jungen Erwachsenen.

## **Hilfen für betroffene Kinder und Jugendliche**

Die Entwicklungsstörungen in den Bereichen Wahrnehmung, Sprache und

Motorik bei Kindern mit FAS erfordern frühzeitige Förderung und teils auch therapeutische Maßnahmen (Ergotherapie, Logopädie). FAS ist jedoch nicht heilbar, und elterliche wie professionelle Erwartungen bezüglich des Erfolgs der Therapiemaßnahmen sollten hier realistisch bleiben.

Kinder und Jugendliche mit FAS benötigen sehr klare Strukturen und einfache Verhaltensanweisungen. Eine vorgegebene Alltagsstruktur mit ritualisierten Alltagsverrichtungen sollte überdauernd und ohne spontane Änderung gewährleistet werden. Sie wird von den Kindern und Jugendlichen als sehr hilfreich erfahren und führt zu Verbesserungen im Sozialverhalten. Sie fühlen sich darin sicher und vor Überforderungen geschützt. Dagegen reagieren sie auf Veränderungen des Alltagsablaufs und der Umgebung oft mit Unruhe – selbst wenn die Veränderung gut gemeint ist, etwa als Urlaubsreise oder Besuch. Unruhe und Angst vor dem unbekanntem Ereignis lösen dann zuweilen auch Autoaggressionen aus.

Sehr häufig sind vorgegebene Strukturen und Anleitung auch später notwendig, damit die jungen Erwachsenen vor Missbrauch durch Fremde und (ungewollten) Gesetzeskonflikten geschützt bleiben. Jugendliche mit FAS brauchen also in vielen Fällen weitergehende Betreuung, so z.B. in einer vollstationären Einrichtung der Behindertenhilfe. Die Jugendlichen und jungen Erwachsenen erleben betreute Lebens- und Arbeitssituationen selbst als entlastend, entsprechende

Maßnahmen sollten ihnen nicht vorenthalten werden.

Unverzichtbar ist zugleich eine gute Aufklärung all derer, die mit den betroffenen Kindern und Jugendlichen zu tun haben. Sie müssen um die Grenzen wissen, die ein fetaler Alkohol-

schaden der kognitiven und emotionalen Entwicklung setzt. Aufklärung kann helfen, Vorwürfen und Schuldgefühlen, denen die Kinder und ihre Eltern oft ausgesetzt sind, wirksam zu begegnen.

## Literatur

1. **Abel EL.** Fetal Alcohol Syndrome. New Jersey: Medical Economics Company Inc. 1990.
2. **Aronson M, Kyllerman M, Sabel KG, Sandin B, Olegard R.** Children of alcoholic mothers: Development, perceptual and behavioral characteristics as compared to matched controls. *Acta Paediat Scand* 1985; 74: 27–35.
3. **Berman RF, Beare DJ, Church MW, Abel EL.** Audiogenetic seizure susceptibility and auditory brainstem responses in rats prenatally exposed to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 490–8.
4. **Church MW, Gerkin KP.** Hearing disorders in children with fetal alcohol syndrome. *Pediatrics* 1988; 82: 147–54.
5. **Clarren SK, Astley SJ, Bowden DM.** Physical anomalies and development delays in nonhuman primate infants exposed to weekly doses of ethanol during pregnancy. *Teratology* 1988; 37: 561–9.
6. **Clarren SK, Smith DW.** The fetal alcohol syndrome. *N Engl J Med* 1978; 298: 1063–7.
7. **Coles CD, Brown RT, Smith IE, Platzmann KA, Erickson S, Falek A.** Effects of prenatal alcohol exposure at school age. I. Physical and cognitive Development. *Neurotoxicol Teratol* 1991; 13: 357–67.
8. **Conry J.** Neuropsychological deficits in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14: 650–5.
9. **Coulter CL, Leech RW, Schaefer GB, Scheithauer BW, Brumbach RA.** Midline cerebral dysgenesis, dysfunction of the hypothalamic-pituitary axis and fetal alcohol effects. *Arch Neurol* 1993; 50: 771–5.
10. **Dow KE, Riopelle RJ.** Ethanol neurotoxicity – effects on neurite formation and neurotrophic factor production in vitro. *Science* 1985; 228: 591–3.
11. **Dumas RM, Rabe A.** Augmented memory loss in aging mice after one embryonic exposure to alcohol. *Neurotoxicol Teratol* 1994; 16: 605–12.
12. **Johnson VP, Swayze VWII, Sato Y, Andreassen NC.** Fetal alcohol syndrome: Craniofacial and central nervous system manifestation. *Am J Med Genet* 1996; 61: 329–39.
13. **Jones KL, Smith DW, Streissguth AP, Myriantopoulos NC.** Outcome in offspring of chronic alcoholic women. *Lancet* 1974; 1: 1076–8.
14. **Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, Streissguth AP.** Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1973; 1: 1267–71.
15. **Kinney H, Faix R, Brazy J.** The fetal alcohol syndrome and neuroblastoma. *Pediatrics* 1980; 66: 130–2.
16. **Kyllerman M, Aronson K, Sabel KG, Karlberg E, Sandin B, Olegard R.** Children of alcoholic mothers. Growth and motor performance compared to matches controls. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 16–20.
17. **Loock CA, Comry JL, Li DBK, Clark CM.** Disregulation of caudate and cortical metabolism in fetal alcohol syndrome: A case study. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17: 485.
18. **Löser H.** Alkoholembryopathie und Alkoholeffekte. Stuttgart: Gustav Fischer, 1995.
19. **Löser H.** Alkoholembryopathie im Erwachsenenalter. Eine Langzeitstudie. *Dt Med Wschr* 1999; 124: 412–8.
20. **Löser H.** Alkohol in der Schwangerschaft – Konflikte bei Frauen und präventive Probleme. *Sucht* 1999; 45: 331–8.

21. **Löser H.** Alkohol und Schwangerschaft aus kinderärztlicher Sicht. Alkoholembryopathie und Alkoholeffekte. *Frauenarzt* 1997; 38: 1105–7.
22. **Mailman RB.** Mechanisms of CNS injury in behavioural dysfunction. *Neurotoxicol Teratol* 1987; 9: 417–26.
23. **Majewski F.** Alcohol embryopathy. Experience in 200 patients. *Dev Brain Dysfunct* 1993; 6: 248–65.
24. **Marcus JC.** Neurological findings in the fetal alcohol syndrome. *Neuropediatr* 1987; 18: 158–60.
25. **Mattson SN, Riley EP.** Implicit and explicit memory functioning in children with heavy prenatal alcohol exposure. *J Int Neuropsychol Soc* 1999; 5: 462–71.
26. **Mattson SN, Riley EP, Jernigan TL, Ehlers CL, Delis CDC, et al.** Fetal alcohol syndrome: A case report of neuropsychological. MRI, EEG assessment of two children. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 1001–3.
27. **Miller MW.** Effects of pre- and postnatal exposure of ethanol on the total number of neurons in the principal sensory nucleus of the trigeminal nerv. Cell proliferation and neuronal death. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 1359–63.
28. **Pfeiffer J, Majewski F, Fischbach H, Bierich JR, Volk B.** Alcohol embryo- and fetopathy. *J Neurol Sci* 1979; 41: 125–37.
29. **Roebuck TM, Mattson S, Riley E.** Behavioral and psychosocial profiles of alcohol-exposed children. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 1070–6.
30. **Roebuck TM, Mattson SN, Riley EP.** A Review of the neuroanatomical findings in children with fetal alcohol syndrome or prenatal exposure to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 339–44.
31. **Ronen GM, Andrews WL.** Holoprosencephaly as a possible embryonic alcohol effect. *Am J Med Genet* 1991; 40: 151–4.
32. **Sampson PD, Streissguth AP, Barr HM, Bookstein FL.** Neurobehavioral effects of prenatal alcohol. Part II. Partial least squares Analysis. *Neurotoxicol Teratol* 1989; 11: 477–91.
33. **Shaywitz SE, Capaulo BKI, Hodgson ES.** Development of language disability as a consequence of prenatal exposure to alcohol. *J Pediatr* 1981; 68: 850–5.
34. **Shaywitz SE, Cohen DJ, Shaywitz BA.** Behaviour and learning difficulties in children of normal intelligence born to alcoholic mothers. *J Pediatr* 1981; 69: 979–82.
35. **Sowell ER, Jernigan TL, Mattson SN, Riley EP, Sobel DF, Jones KL.** Abnormal development of the cerebellar vermis in children prenatally exposed to alcohol. Size reduction in lobules I-V. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 31–4.
36. **Spoehr HL, Steinhausen HC.** Follow-up studies of children with fetal alcohol syndrome. *Neuropediatrics* 1987; 18: 13–7.
37. **Spoehr HL, Wilms J, Steinhausen HC.** Prenatal exposure and long-term development consequences. *Lancet* 1993; 341: 907–10.
38. **Streissguth AP.** Fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects: Teratogenic cause of mental retardation and development disabilities. In: Majewski F. (Hrsg) *Die Alkoholembryopathie*. Frankfurt: Umwelt und Medizin, 1987: 143–165
39. **Streissguth AP, Barr HM, Olson HC, Sampson PD, Bookstein FL, Burgess DM.** Drinking during pregnancy decreases word attack and arithmetic scores on standardized test: adolescent data from population-based prospective study. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 248–54.
40. **Streissguth AP, Barr HM, Sampson PD, Bookstein FL, Darby BL.** “Neurobehavioral effects of prenatal alcohol. Part I. Research strategy”. *Neurotoxicology and Teratology* 1989; 11: 461–76.
41. **Streissguth AP, Bookstein FL, Sampson PD, Barr HM.** “Neurobehavioral effects of prenatal alcohol: Part II. Partial least squares analysis of neuropsychologic tests”. *Neurotoxicology and Teratology* 1989; 11: 493–507.
42. **Streissguth AP.** Fetal alcohol syndrome: A guide for families and communities. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing, 1997.
43. **Streissguth AP, Barr HM, Sampson PD.** Moderate prenatal alcohol exposure: Effects on child IQ and learning problems at age 7½ years. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14: 662–69.

44. **Streissguth AP, Hase JM, Clarren SK, Randels SP, La Due RA, Smith DF.** Fetal Alcohol Syndrome in adolescents and adults. *J Am Med Assoc* 1991; 265: 1961–7.
45. **Streissguth AP, Randels SP, Smith DE.** A test-retest study of intelligence in patients with fetal alcohol syndrome: implications for care. *J Am Acad Child Adoles Psy* 1991; 30: 584–7.
46. **Swayze VWII, Johnson VP, Hanson JW, Piven J, Sato Y, et al.** Magnetic resonance imaging of brain anomalies in fetal alcohol syndrome. *Pediatrics* 1997; 99: 232–40.
47. **West JR.** Alcohol and brain development. London: Oxford University Press. 1986.
48. **Wisniewski K, Dambaska M, Sher JH, Qazi Q.** A clinical neuropathological study of the fetal alcohol syndrome. *Neuropediatrics* 1983; 14: 197–201.



# 9 Neurodegeneration and the Fetal Alcohol Syndrome

*Chrysanthy Ikonomidou, John W. Olney*

## Introduction

Intrauterine exposure of the human fetus to ethanol causes a syndrome [2, 14, 16, 23] characterized by craniofacial malformations and a reduced brain mass which is associated with a variety of neurobehavioral disturbances, ranging from hyperactivity/attention deficit disorder and learning disabilities in childhood [22], to major depressive and psychotic disorders in adulthood [6]. The clinical picture, as originally described in its fully developed form [15], is known as the fetal alcohol syndrome (FAS). It is now recognized that the fetotoxic effects of ethanol can manifest largely as neurobehavioral disturbances ranging from mild to severe, unaccompanied by craniofacial malformations. Disruption of brain development and consequent neurobehavioral disturbances are the most debilitating effects of ethanol on the developing human fetus.

Many efforts have been made to reproduce various aspects of the syndrome in laboratory animals, to identify the stage(s) in development when the immature brain is most sensitive to ethanol's deleterious effects, and to gain insight into the underlying mechanism(s). At the turn of the century and millennium, only limited suc-

cess had been achieved in meeting these goals. Recent findings reveal that ethanol, by interfering with major neurotransmitter systems (glutamate and  $\gamma$ -aminobutyric acid [GABA]) during a critical period of development, can cause developing nerve cells en masse to die by apoptosis, i.e., commit suicide. The window of vulnerability to ethanol's apoptogenic effects coincides with the period of synaptogenesis, also known as the brain growth spurt period, a period which is confined to post-natal life in rodents, but in humans encompasses the last trimester of gestation and first several years after birth [5].

## Potential of NMDA Antagonists to Induce Apoptotic Neurodegeneration in the Developing Brain

MK801 (dizocilpine), a noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist, when administered to 7-day-old infant rats, triggers massive apoptotic neurodegeneration in the developing brain [11]. In addition, other NMDA antagonists, both competitive and noncompetitive, were administered to 7-day-old infant rats, and it was found that all of these NMDA

antagonists trigger an extensive neurodegenerative response in the developing brain [11].

The time window of vulnerability to the apoptosis-inducing action of NMDA antagonists also coincides with the brain growth spurt period [5]. Furthermore, it was observed that within the brain growth spurt period different neuronal populations become sensitive at different times to the mechanism by which NMDA antagonists trigger apoptotic degeneration. Thus, depending on whether exposure occurs in the early, mid or late stage of the brain growth spurt period, different combinations of neuronal groups will be deleted from the brain, producing a great variety of neurobehavioral disturbances.

### **Potential of GABAmimetics to Induce Apoptotic Neurodegeneration in the Developing Brain**

A robust apoptotic response was triggered in the developing rodent brain by agents (benzodiazepines and barbiturates) that mimic or potentiate the action of GABA at GABA<sub>A</sub> receptors [10]. The agents tested were diazepam, clonazepam, pentobarbital, and phenobarbital. These agents, in a dose-dependent manner, triggered widespread cell death in the infant rat brain which, by ultrastructural analysis, was apoptotic. The pattern of degeneration was similar for each GABAergic agent, but this pattern differed in several

major respects from that induced by NMDA antagonists [10].

### **Potential of Ethanol to Induce Apoptotic Neurodegeneration in the Developing Brain**

Ethanol has NMDA antagonist properties [9, 17] and is also a positive modulator of GABA<sub>A</sub> receptors [8]. Ethanol, when administered to 7-day-old infant rats, triggered a neurodegenerative response that was even more robust than the response to MK801 or GABAmimetics [10] and conforms to the criteria for apoptotic cell death [12, 24]. The window of vulnerability to ethanol-induced apoptosis was found to be the same as that for NMDA antagonists and for GABAmimetics (coincides with the synaptogenesis/brain growth spurt period). In addition, we found that within the brain growth spurt period different neuronal populations become sensitive at different times to the mechanism by which ethanol triggers apoptotic degeneration. We also determined that maintaining blood ethanol concentrations at or above 200 mg/dl for 4 consecutive hours was a sufficient condition for triggering widespread neurodegeneration. An important feature of these findings that warrants emphasis is that it only requires a single transient intoxication episode to delete many neurons from the developing brain.

In anticipation that it may be advantageous to use transgenic/gene de-



letion technology to study genetic mechanisms relevant to ethanol-induced apoptotic neurodegeneration, we administered ethanol to 7-day-old C57BL/6 mice, a genetic strain that is frequently used for transgenic research, and determined [21] that this mouse strain is exquisitely sensitive to ethanol-induced apoptotic neurodegeneration. The pattern of neurodegeneration induced in the 7-day-old mouse brain by ethanol is illustrated in

histological sections stained by the DeOlmos cupric silver method [3] in Figure 1. Caspase-3, a cysteine protease enzyme, plays an important role in the execution stage of apoptosis. Using immunohistochemical methods and antibodies to the activated form of caspase-3, it could be shown that a robust display of caspase-3 activation becomes evident in millions of neurons within a few hours following ethanol administration to infant mice [20],

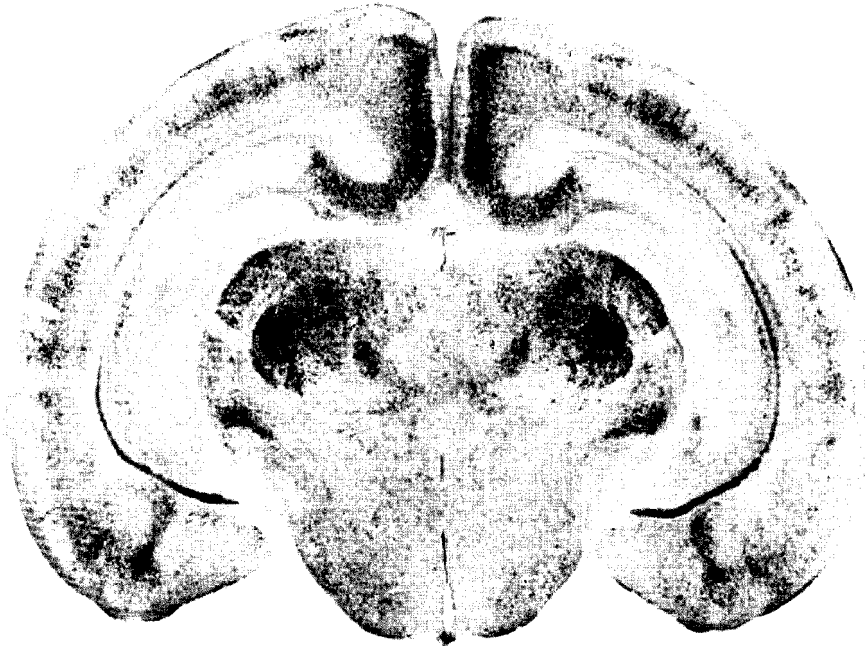


Fig. 1: Pattern of ethanol-induced apoptotic neurodegeneration in the brain of a 7-day-old C57BL/6 mouse, 24 h following subcutaneous treatment with ethanol. The section was stained by the DeOlmos cupric silver method which causes all neurons that are degenerating to be impregnated with silver. The photograph documents that ethanol has triggered a robust neurodegenerative reaction throughout many regions of the mouse forebrain (each black speck is a degenerating neuron or fragment thereof). Note the remarkable bilateral symmetry of the ethanol-induced neurodegenerative reaction.

and the pattern of caspase-3 activation in the early period following ethanol administration closely resembles the pattern of silver degeneration observed 16 h later.

### **Drug-Induced Apoptotic Neurodegeneration: Mechanistic Considerations**

In general, it appears that during the developmental period of synaptogenesis neurons are very sensitive to specific disturbances in their synaptic environment. Abnormal increases in Glu stimulation (e.g., perinatal asphyxia, hypoxia/ischemia, status epilepticus, head trauma) trigger excitotoxic neurodegeneration, and abnormal inhibition of neuronal activity (via NMDA, GABA<sub>A</sub> or sodium channels) triggers apoptotic neurodegeneration. While the most obvious common denominator of the three classes of drugs that have been found to trigger apoptotic neurodegeneration, is that they all reduce neuronal activity, it may be questioned whether GABAmimetic agents trigger apoptosis by an inhibitory mechanism in that activation of GABA<sub>A</sub> receptors during certain developmental periods has a depolarizing, instead of hyperpolarizing, effect on neural membranes.

However, *Mennerick et al.* [19, 25] have developed a hippocampal cell culture model in which GABAmimetics, NMDA antagonists and ethanol trigger neurodegeneration, and in this model depolarizing agents counteract

the cell-killing action of GABAmimetics. Moreover, various agents that suppress action potentials, including tetrodotoxin, mimic the cell-killing action of GABAmimetics. Therefore, we tentatively propose that excessive depression of neuronal activity during synaptogenesis may constitute a generic signal for a developing neuron to commit suicide. Recent work has revealed that compounds which suppress synaptic activity, i.e., NMDA antagonists, GABA<sub>A</sub> agonists and sodium channel blockers suppress synthesis of neurotrophic factors in the infant rodent brain and impair intracellular signals which support survival [1, 7]. These effects are causally linked to apoptotic neuronal death induced by these agents in the developing brain [7].

### **Age Dependency of Ethanol-Induced Apoptotic Neurodegeneration**

Our studies suggest that there is a critical developmental period early in the stage of synaptogenesis when neurons are particularly vulnerable to external conditions that promote apoptosis. Neurons are apparently programmed to expect that synaptic connectivity will proceed at a certain pace and in a certain sequence. A significant deviation from the programmed expectation triggers an internal signal for the cell to commit suicide. Once a neuron's connectivity program is successfully launched, it becomes progressively less prone to be deleted. However, if

an abnormal external force that interferes with synaptogenesis is applied during the critical period when neurons are just beginning to form synaptic connections, this can cause large numbers of neurons to be deleted from the brain, which will result in a substantial reduction in the mass of the brain and in the functional capacity of the brain.

We have identified blockade of NMDA receptors and hyperactivation of GABA<sub>A</sub> receptors as two external forces that can trigger a massive wave of apoptotic neurodegeneration, if applied during the synaptogenesis period. It is possible that future research will identify additional external forces that can similarly trigger apoptotic neuronal death during this critical period. However, according to our observations, heightened vulnerability of neurons to apoptosis is strictly confined to the synaptogenesis period. Once this period has terminated, external forces that would trigger apoptosis during synaptogenesis are no longer effective.

## **Public Health Implications of the NMDA Antagonist/GABAmimetic/Ethanol Findings**

### **Drug Abuse**

Ethanol is the most frequently abused drug in the world and in human history, but it is not the only drug of abuse that can transiently interfere with the

glutamate or GABA transmitter systems during synaptogenesis, and thereby drive developing neurons to commit suicide. Various GABAmimetic drugs (barbiturates and benzodiazepines) and NMDA antagonists (phencyclidine [PCP, angel dust], ketamine [special K] and nitrous oxide [laughing gas]) are drugs of abuse that human fetuses are sometimes exposed to (by drug-abusing mothers) during the in utero brain growth spurt period.

### **Pediatric Neurology**

Some of the drugs that we have shown can trigger apoptotic neurodegeneration in the developing brain are currently used in relatively large doses as anticonvulsants for pregnant mothers and infants who suffer from seizures. Our animal studies suggest the possibility that this therapeutic regimen might cause reduced brain mass and cognitive impairment in fetuses or infants exposed during the synaptogenesis period. Reduced head circumference and learning impairment was reported [4] in children exposed in the pre- and perinatal period to phenobarbital and phenytoin, two drugs that we have shown can trigger widespread apoptotic neurodegeneration in the infant rodent brain.

### **Pediatric Anesthesia**

It was recently discovered that nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist [13, 18]. Thus, all of the drugs currently used to induce general an-

esthesia are either NMDA antagonists or GABA mimetics. Typically, in pediatric anesthesia a cocktail of NMDA antagonists (ketamine, nitrous oxide) and GABA mimetics (benzodiazepines, barbiturates, isoflurane, propofol, etc.) is used. Since the goal is to render the patient unconscious and insentient to pain, sometimes for a period of many hours, the anesthetic agents are used in whatever doses are required to persistently occupy the relevant receptors. The question arises whether maintaining a surgical plane of anesthesia for many hours during the synaptogenesis period may be analogous to exposing the immature brain to heavily intoxicating blood levels of ethanol for many hours. We know from animal experiments that a single intoxication episode of this type can delete many neurons from the developing brain, and the human FAS serves as reminder that sensitivity to this type of mechanism is not limited to animal brains.

## Concluding Remarks

Here we have summarized recent findings pertaining to several agents that have the potential to delete large numbers of neurons from the developing brain by a newly discovered mechanism involving interference in the action of neurotransmitters (glutamate and GABA) at NMDA and GABA<sub>A</sub>

receptors during the synaptogenesis period, also known as the brain growth spurt period. Interference in the activity of these transmitters during the synaptogenesis period (last trimester of pregnancy and first several years after birth in humans) causes developing neurons to commit suicide (die by apoptosis). Many of these agents are drugs of abuse to which the human fetal brain may be exposed during the third trimester by drug-abusing mothers.

Ethanol, the most widely abused drug in the world, triggers massive apoptotic neurodegeneration in the developing brain by interfering with both the NMDA and GABA<sub>A</sub> receptor systems. This mechanism provides a likely explanation for the reduced brain mass and lifelong neurobehavioral disturbances resulting from intra-uterine exposure of the human fetus to ethanol (FAS). Exposure of the immature brain in a medical treatment context is also of concern in that many of these agents are drugs used frequently as sedatives, tranquilizers, anticonvulsants or anesthetics in pediatric and/or obstetrical medicine. Since this is a newly discovered mechanism, much further research will be required to develop a full appreciation for the nature and degree of risk posed by exposure of the developing human brain to agents that have the potential to cause developing neurons to commit suicide.

## References

1. **Bittigau P, Sifringer M, Genz K, Reith E, Pospischil D, et al.** Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15089–94.
2. **Clarren SK, Alvord AC, Sumi SM, Streissguth AP, Smith DW.** Brain malformations related to prenatal exposure to ethanol. *J Pediatr* 1978; 92: 64–7.
3. **DeOlmos JS, Ingram WR.** An improved cupric-silver method for impregnation of axonal and terminal degeneration. *Brain Res* 1971; 33: 523–9.
4. **Dessens AB, Cohen-Kettenis PT, Mellenbergh GJ, Koppe JG, van de Poll NE, Boer K.** Association of prenatal phenobarbital and phenytoin exposure with small head size and with learning problems. *Acta Paediatr* 2000; 89: 533–41.
5. **Dobbing J, Sands J.** The brain growth spurt in various mammalian species. *Early Hum Dev* 1979; 3: 79–84.
6. **Famy C, Streissguth AP, Unis AS.** Mental illness in adults with fetal alcohol syndrome or fetal alcohol effects. *Am J Psych* 1998; 155: 552–4.
7. **Hansen HH, Briem T, Dzietko M, Sifringer M, Rzeski W, et al.** Mechanisms leading to disseminated apoptosis following NMDA receptor blockade in the developing rat brain. *Neurobiol Dis* 2004; 16: 440–53.
8. **Harris RA, Proctor WR, McQuilkin SJ, Klein SJ, Mascia MP, et al.** Ethanol increases GABAA responses in cells stably transfected with receptor subunits. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 226–32.
9. **Hoffman PL, Rabe CS, Moses F, Tabakoff B.** N-methyl-D-aspartate receptors and ethanol: inhibition of calcium flux and cyclic GMP production. *J Neurochem* 1989; 52: 1937–40.
10. **Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ, Wozniak DF, Koch C, et al.** Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and the fetal alcohol syndrome. *Science* 2000; 287: 1056–60.
11. **Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vöckler J, et al.** Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999; 283: 70–4.
12. **Ishimaru MJ, Ikonomidou C, Tenkova TI, Dikranian K, Sesma MA, Olney JW.** Distinguishing excitotoxic from apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain. *J Comp Neurol* 1999; 408: 461–76.
13. **Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S, Dikranian K, Zorumski CF, et al.** Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Medicine* 1998; 4: 460–3.
14. **Jones KL, Smith DW.** Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973; II: 999–1001.
15. **Jones KL, Smith DW.** The fetal alcohol syndrome. *Teratology* 1975; 12: 1–10.
16. **Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, Streissguth AP.** Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1973; I: 1267–71.
17. **Lovinger DM, White G, Weight FF.** Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons. *Science* 1989; 243: 1721–4.
18. **Mennerick S, Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Shen W, Olney JW, Zorumski CF.** Effect of nitrous oxide on excitatory and inhibitory synaptic transmission in hippocampal cultures. *J Neurosci* 1998; 18: 9716–26.
19. **Mennerick S, Zorumski CF.** Neural activity and survival in the developing nervous system. *Mol Neurobiol* 2000; 22: 41–54.
20. **Olney JW, Tenkova T, Dikranian K, Muglia LJ, Jermakowicz WJ, et al.** Ethanol-induced caspase-3 activation in the in vivo developing mouse brain. *Neurobiol Dis* 2002; 9: 205–19.
21. **Olney JW, Tenkova T, Dikranian K, Qin YQ, Labryere J, Ikonomidou C.** Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration in the developing C57BL/6 mouse brain. *Dev Brain Res* 2002; 133: 115–26.

22. **Streissguth AP, O'Malley K.** Neuropsychiatric implications and long-term consequences of fetal alcohol spectrum disorders. *Semin Clin Neuropsych* 2000; 5: 177–90.
23. **Swayze VW 2nd, Johnson VP, Hanson JW, Piven J, Sato Y, Andreasen NC.** Magnetic resonance imaging of brain anomalies in fetal alcohol syndrome. *Pediatrics* 1997; 99: 232–40.
24. **Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR.** Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* 1980; 68: 251–306.
25. **Xu W, Cormier R, Fu T, Covey DE, Isenberg KE, et al.** Slow death of postnatal hippocampal neurons by GABA(A) receptor overactivation. *J Neurosci* 2000; 20: 3147–56.

# 10 Aktuelle Therapie des Alkoholismus

*Martin Schäfer*

## Einleitung

Etwa 1,6 Millionen Menschen in Deutschland sind alkoholabhängig [6]. Etwa 2,7 Millionen betreiben einen sogenannten schädlichen Gebrauch, trinken also Alkohol in Mengen, in denen es zu akuten oder chronischen körperlichen Schädigungen kommt oder durch die das soziale Leben erheblich beeinträchtigt wird (z.B. Führerscheinverlust). Weitet man die Anzahl auf die Menschen aus, die einen riskanten Konsum betreiben, so belaufen sich die Schätzungen sogar auf insgesamt fünf Millionen Menschen. Dabei wird die Alkoholmenge, ab der ein Alkoholkonsum als riskant eingestuft wird, für Frauen und Männer unterschiedlich definiert (Tab. 1). Insgesamt trinken demnach über 10% der deutschen Frauen und über 20% der Männer Alkohol in gesundheitsschädlichen

und bezüglich einer Suchtbildung gefährlichen Mengen (d.h. >20g/Tag Reinalkohol bei Frauen und >30g/Tag bei Männern) [5].

Ein regelmäßiger oder auch ein einmaliger, aber erheblicher Alkoholkonsum während der Schwangerschaft, insbesondere in den ersten drei Monaten, muss generell als schädlicher Gebrauch bewertet werden, da es hier zu Entwicklungsstörungen des heranwachsenden Fötus (z.B. Alkohol-embryopathie) kommen kann. Dabei muss angenommen werden, dass die Mutter bewusst oder unbewusst mögliche gesundheitliche Schäden in Kauf nimmt und ihren eigenen Drang, Alkohol zu trinken, nicht zum Wohle des Kindes kontrollieren bzw. unterdrücken kann. Generell trifft das natürlich auch für einen Alkoholkonsum nach dem dritten Schwangerschaftsmonat zu, auch wenn hier bei sehr

Tab. 1: Alkoholkonsum in Deutschland im Jahr 2000 nach einer Repräsentativerhebung der letzten 12 Monate, 18–59 Jahre, Mindestschätzungen aus Selbstangaben (nach [5]).

Konsum	Frauen (%)	g Reinalk./Tag	Männer (%)	g Reinalk./Tag
abstinent	6,2	0	4,8	0
risikoarm	82,9	<20	73,7	<30
riskant	8,3	21–40	14,9	31–60
gefährlich	2,0	41–80	5,7	61–120
hoch	0,6	>80	0,9	>120

geringen Mengen nicht unbedingt ein „schädlicher Konsum“ vorliegen muss. Gerade bei werdenden Müttern oder Frauen mit Kinderwunsch und bestehenden Alkoholproblemen (riskanter Konsum, schädlicher Gebrauch oder Abhängigkeit) sind umfangreiche Hilfsangebote mit einer interdisziplinären intensiven Betreuung und Therapie unbedingt notwendig. Daher sollen hier die Grundzüge der verschiedenen Bausteine einer modernen, qualifizierten Alkoholismustherapie mit Hinweisen auf Besonderheiten in der Schwangerschaft dargestellt werden.

## **Symptome einer Alkoholabhängigkeit**

Die Alkoholabhängigkeit ist symptomatisch gekennzeichnet durch den *Drang, Alkohol zu trinken, durch Kontrollverlust, durch Gewöhnung mit Toleranzbildung* die wiederum eine zunehmende Dosissteigerung ohne unbedingte Zunahme der Sedierung oder Intoxikation ermöglicht, sowie durch *Zeichen körperlicher und psychischer Abhängigkeit* im Sinne von Entzugserscheinungen und Suchtdruck („Craving“). Typische körperliche Entzugserscheinungen sind Tremor, Schwitzen, Unruhe, Tachykardien und hypertone Blutdruckwerte im Sinne einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Epileptische Anfälle, delirante Symptome mit optischen und akustischen Halluzinationen, Bewusstseins- und Orientierungsstörungen sowie Einschränkungen der

mnestischen Fähigkeiten treten als Komplikationen vor allem eines schweren Alkoholentzugssyndromes auf. Während einige Symptome wie Hyponatriämie mit möglichen Herzrhythmusstörungen, Kreislaufstörungen, epileptische Anfälle, Delire und weitere akute neurologische Komplikationen wie die Wernicke-Korsakow-Enzephalopathie schon für die betroffene Person bedrohlich bis lebensgefährlich sind, bedeuten diese Komplikationen ein extremes und unkontrollierbares Risiko für den heranwachsenden Fötus. Neben Fehlentwicklungen drohen Früh- oder Fehlgeburten. Ziel einer adäquaten Therapie muss daher die Verhinderung sowohl von Alkoholintoxikationen als auch von Entzugskomplikationen sein. Das bedeutet, dass eine konsequente stationäre Therapie bzw. eine engmaschige ambulante Vor- und Nachbetreuung sichergestellt werden muss. Eine enge und rechtzeitige Zusammenarbeit der Suchtmediziner mit Gynäkologen und Geburtshelfern sowie Neonatologen kann helfen, solchen Komplikationen vorzubeugen und sie zu verhindern. Wichtig ist zudem die Einbindung der Hausärzte, da diese ca. 80% der Patienten mit Suchtproblemen sehen, während die eigentlichen Fachleute (Suchtberatungsstellen, Suchtmediziner, Psychiater) nur ca. 10–15% der Patienten betreuen. Diese Zahlen verdeutlichen die Notwendigkeit von Frühinterventions- und Präventionsprogrammen, die die Risikopopulationen direkt oder über die Hausärzte erreichen sollen.



## **Alkoholfolgeschäden**

Übermäßiger Alkoholkonsum führt in verschiedensten Organsystemen zu akuten und chronischen Schädigungen [2, 9]. Neben organischen Folgeschäden hat ein elterlicher Alkoholmissbrauch auch massive Auswirkungen auf die spätere psychosoziale und psychotraumatische Situation der Kinder. So ist ein elterlicher Alkoholmissbrauch mit einem häufigeren Vorkommen von elterlicher Gewalt, Schwangerschaften im Teenageralter, psychischen Erkrankungen oder Drogenkonsum verbunden [1]. Dieser Gesamtkomplex sollte im Rahmen der therapeutischen Begleitung bei schwangeren Frauen mit Alkoholproblemen berücksichtigt werden.

## **Individualisierte Therapieziele**

Wird die Abstinenz nicht erreicht, bedeutet das nicht ungedingt ein „Therapieversagen“. Neben der Abstinenz als übergeordnetes Ziel, das aber oft erst nach Jahren intensiver Therapie mit mehreren Rückfällen zu erreichen ist, sollten auch leichter zu erreichende Zwischenschritte als Zielsetzungen in Betracht gezogen werden:

- ▶ Motivationsbildung
- ▶ Krankheitseinsicht
- ▶ Verbesserung der Krankheitskenntnisse (Psychoedukation)
- ▶ Verbesserung der psycho-sozialen Situation

- ▶ Verhinderung organischer Folgeschäden
- ▶ Reduzierung der Trinkmengen und Trinkphasen
- ▶ „kontrolliertes Trinken“
- ▶ „Harm Reduction“ (Schadensbegrenzung)

Dies ist für schwangere Frauen nur bedingt anwendbar, jedoch spielt gerade hier eine intensive Motivations- und Aufklärungsarbeit eine große Rolle. Als Zwischenziel bei schwerer Abhängigkeit kann eine deutliche Reduktion der Trinkmenge einen zwar nicht optimalen, aber im Sinne der Reduzierung der Schadenswahrscheinlichkeit notwendigen Kompromiss darstellen. Wichtig ist dabei, die Therapie als fließenden Prozess zu sehen, in dem sich je nach der allgemeinen Situationsanalyse (Suchtschwere, psychosoziale Situation, bestehende oder drohende Organschäden, etc.) die Ziele ändern können.

## **Vier Schritte der Alkoholtherapie**

Der erste Schritt ist die *Kontaktphase*, in der eine Motivation und eine Ein-sichtsbildung in die Erkrankung erreicht werden soll. Konnte in der Kontaktphase eine ausreichende Motivation erzielt werden, so erfolgt die *Entgiftungs- bzw. Entzugsbehandlung*. Diese besteht aus einer zumeist medikamentösen Entgiftung, die erst dann zu einer „qualifizierten Entgiftung“ wird, wenn sie über den dritten Schritt

informiert, für ihn motiviert und ihn organisiert. Dieser dritte Schritt der Alkoholtherapie ist die *Entwöhnungsphase*, in der nicht nur die körperliche sondern auch die psychische Abhängigkeit und deren Mechanismen im Zentrum der Therapie stehen. Abschließend erfolgt eine *Weiterbehandlungs- und Nachsorgephase*, in der es gilt, eine Stabilität zu erreichen und Rückfälle in den Alkoholmissbrauch zu verhindern (Abb. 1).

Diese unterschiedlichen Schritte lassen sich in verschiedenen stationären oder ambulanten Einrichtungen durchführen. Neben den niedergelassenen Ärzten, Beratungsstellen und Fachambulanzen gibt es die Möglich-

keit der ambulanten Entgiftung, Entwöhnung sowie der ambulanten Nachbetreuung. Das Angebot ist vor allen Dingen im Bereich der ambulanten Entgiftung noch ausbaufähig, wobei gerade bei schwangeren alkoholabhängigen Frauen eher eine stationäre qualifizierte Entzugsbehandlung in einer dementsprechend eingerichteten Fachklinik erfolgen sollte. Nach der stationären Entzugsbehandlung gibt es noch die Möglichkeit einer weiterführenden stationären Entwöhnung, die in entsprechenden Fachkliniken mehrere Wochen oder Monate andauern kann. Schwangeren Frauen mit Alkoholproblemen sollte diese Möglichkeit aufgrund der hohen Behandlungs- und Betreuungsintensität und der höheren Wahrscheinlichkeit einer Abstinenz stets angeboten werden.

Der Ablauf der Alkoholismustherapie soll im Folgenden nochmals näher dargestellt werden.

### Die Kontaktphase

Zunächst erfolgt eine Problemanalyse und eine diagnostische Einteilung bzgl. eines Missbrauchs oder einer möglichen körperlichen und psychischen Abhängigkeit. Zudem wird am Krankheitsverständnis der Patientin gearbeitet und bei Schwangeren natürlich auch am Wissen über den Einfluss von Alkohol auf das ungeborene Kind. Durch intensive Beschäftigung mit der Klientin wird versucht, eine ausreichende Behandlungsmotivation zu erreichen, die dann konkretisiert wird im Sinne einer Therapieplanung und

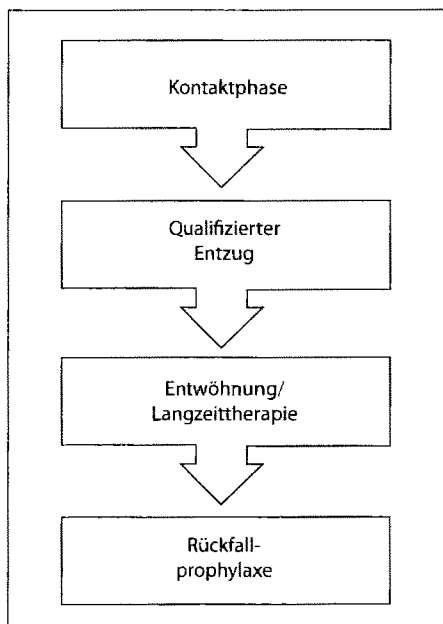


Abb. 1: Die vier Schritte der Alkoholtherapie.

Therapieentscheidung sowie einer parallel beantragten Kostenübernahme durch einen entsprechenden Kostenträger. Wichtig gerade bei Schwangeren ist eine Frühdiagnose und eine frühe Motivationsbildung sowie das rasche Erreichen der Abstinenz mit einem engmaschigen Behandlungsangebot. Es sollten keine langen Wartezeiten entstehen und das Therapieangebot muss niederschwellig erfolgen, ohne dass besondere Vorleistungen von der schwangeren Alkoholikerin erwartet werden.

Es soll nochmals betont werden, dass prinzipiell die Therapieziele der Alkoholtherapie vielseitig sein können und nicht immer nur aus der Entzugstherapie mit vollständiger Abstinenz bestehen müssen. Vielmehr sollte wiederholt die Motivation gestärkt und weiter an der Krankheitseinsicht gearbeitet werden. Bei mehreren Rückfällen kann auch vom Ziel der Abstinenz Abstand genommen werden und es werden leichter erreichbare Ziele angestrebt, wie z.B. die Verbesserung der psychosozialen Situation, die Verhinderung organischer Folgeschäden, die Reduzierung der Trinkmenge und der Trinkphasen bis hin zu kontrolliertem Trinken im Sinne einer "harm reduction" (= Schadensbegrenzung).

Die Therapieziele bei schwangeren Frauen müssen natürlich höher gesteckt werden und sollten in einer raschen Abstinenz liegen. Aber auch hier ist im Extremfall einer Reduzierung der Trinkmenge Vorrang zu geben, wenn bei einem Anstreben völ-

liger Abstinenz ein Behandlungsabbruch drohen würde.

In die Therapieplanung muss die Vorgeschichte der Patientin beachtet werden. Bei einer Anamnese mit Entzugskrampfanfällen, Delirien, schwerer Abhängigkeit und schlechter körperlicher und psychosozialer Verfassung sollte immer ein stationärer Rahmen mit medikamentös unterstützter Entzugsbehandlung gewählt werden. Eine teilstationäre oder ambulante qualifizierte Entgiftungsbehandlung ermöglicht nicht in gleichem Maße die Kontrolle von Kreislaufsituation und möglichen Komplikationen für die Mutter und das ungeborene Kind. Die konsequente Diagnostik nicht nur einer somatischen sondern vor allem auch einer psychiatrischen Komorbidität ist weiterhin Grundlage für eine kurz- und langfristige medikamentöse und begleitende Therapieplanung.

### **Qualifizierter Alkoholentzug**

Als zweiter Schritt erfolgt die Behandlung körperlicher Entzugserscheinungen durch pharmakologische und auch nichtpharmakologische Interventionen. Neben dieser körperlichen Entgiftungsbehandlung nehmen die Patienten an qualifizierten Entzugsprogrammen teil mit dem Ziel des Erkennens der körperlichen und psychosozialen Probleme der Abhängigkeit, der Motivationsförderung, der sozialen Stabilisierung und der Vorbereitung auf eine ambulante Weiterbehandlung. Ebenso werden die Patienten mit

Suchtprogrammen und Selbsthilfegruppen in Verbindung gebracht [7].

Für die Pharmakotherapie stehen Benzodiazepine, Clomethiazol, Antiepileptika wie z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin oder auch neuere Antiepileptika sowie unterstützende Medikamente wie Tiapridex, Catapressan, sedierende Neuroleptika oder Antidepressiva zur Verfügung. In Deutschland ist am ehesten der Einsatz von Clomethiazol (Distraneurin®) üblich, welches als festes Schema oder auch in Abhängigkeit von der Entzugsschwere bedarfsorientiert und kontrolliert durch anerkannte Suchtskalen (z.B. CIWA-Skala) gegeben wird. Dabei können zwei Kapseln (192 mg/Kapsel) max. halbstündlich während der ersten zwei Stunden, danach zwei- bis vierstündlich gegeben werden. Die maximale Tagesdosis beträgt 24 Kapseln/24 Std. (4608 mg). Nicht angewendet darf Clomethiazol u.a. bei schwerer, insbesondere obstruktiver Lungenerkrankung wegen einer möglichen Sekretionssteigerung, sowie bei Patienten mit akuter Alkoholintoxikation. Aufgrund der unklaren Auswirkungen auf die Schwangerschaft sollte die Behandlung mit Clomethiazol vermieden und auf anders nicht beherrschbare Entzugssyndrome beschränkt bleiben.

Für Benzodiazepine bestehen die besten Langzeiterfahrungen. Die Wahrscheinlichkeit von Missbildungen oder Schwangerschaftskomplikationen scheinen eher gering zu sein und die Komplikationen beherrschbar. Wenn möglich sollten Benzodiazepine zwar auch erst im zweiten Trimenon ge-

ben werden, jedoch ist bei einem schweren Alkoholmissbrauch abzuwägen, ob der Alkohol oder die Medikamente sich schädigender auf die Schwangerschaft auswirken. Als Benzodiazepin bietet sich Diazepam (z.B. Valium) 10–20 mg bei Bedarf mehrmals (z.B. 4–6mal 10 mg/24 Std.) an. Bei schweren Entzugssymptomen und starken Blutdruckkrisen kann die Gabe auch stündlich erfolgen. Probleme können vor allem bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen durch die Akkumulationsgefahr auftreten. Sowohl beim Clomethiazol als auch beim Diazepam erfolgt eine langsame Aufdosierung unter engmaschiger Kontrolle von Kreislauf, Blutdruck, Puls.

Als Zusatzmedikation zur Beherrschung von Kreislaufkomplikationen wird Clonidin (75–150 µg als Einzeldosierungen) je nach Bedarf eingesetzt, das allerdings in Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert ist. Nicht kontraindiziert in der Schwangerschaft ist dagegen die Gabe von Haloperidol zwischen 5 und 10 mg bei deliranten oder psychotischen Symptomen im Rahmen eines Alkoholentzugssyndroms. Vitamin B<sub>1</sub> und eventuell Folsäure sollten substituiert werden aufgrund der Mangelsituation und Gefahr einer Wernicke-Enzephalopathie bzw. eines Wernicke-Korsakow-Syndroms.

Unterstützend zu den medikamentösen Strategien kann die Minimierung der Stimulation in der Umgebung helfen, die Kontrolle von Flüssigkeitszufuhr und -abgabe, die Beurteilung

von Unruhe, Reizbarkeit oder aggressiven Tendenzen, das unterstützende Gespräch ohne Konfrontation und insbesondere bei Schwangeren die allgemeine körperliche Schonung.

### **Entwöhnungstherapie/ Langzeittherapie**

Ist das Therapieziel einer körperlichen Entgiftung erreicht, so sollte zum Erhalt des Erfolges und zum Schutz des Kindes eine Entwöhnungs- oder Langzeittherapie darauf folgen. Diese dient der Wiedererlangung der Erwerbsfähigkeit, der Vorbeugung oder Besserung einer Behinderung beim Süchtigen selbst oder im Falle einer Schwangerschaft der Schadensbegrenzung und Verhinderung von Fehlentwicklungen beim Kind. Ziel ist eine abstinenten Lebensführung. Die Entwöhnungstherapie kann prinzipiell stationär, teilstationär oder ambulant durchgeführt werden. Diese sollte im Falle einer schweren Abhängigkeit, bei schlechter sozialer Einbindung, bei psychiatrischen Begleiterkrankungen und natürlich auch bei bestehender Schwangerschaft eher stationär erfolgen. Im Verlauf der Behandlung sind zentrale Themen das Erarbeiten eines Krankheitsverständnisses, das Akzeptieren der eigenen Sucht, die Veränderung der Grundeinstellung und des Verhaltens mit dem Ziel, den Alltag suchtmittelfrei zu bewältigen. Unterstützend werden psychotherapeutische Verfahren angewendet in Form von verschiedenen Gruppentherapien, Verhaltenstherapie, kognitiver Thera-

pie, Entspannungsverfahren und Gestalttherapie. Einen weiteren wichtigen Baustein bildet der Besuch von Selbsthilfegruppen.

Bei der Entwöhnungstherapie ist weniger die Dauer als die geeignete Methode für den Patienten entscheidend. Die Abstinenzraten nach drei- bis sechswöchigen Therapien auf spezialisierten Suchtstationen liegen zwischen 45 und 58% [6]. Bei längeren stationären Entwöhnungsbehandlungen von 4–5 Monaten bzw. einem Jahr ambulant betragen diese 60–68%. Manche Einrichtungen bieten auf Frauen spezialisierte Programme an.

### **Langzeittherapie und Rückfallprophylaxe**

Zum vierten Schritt, der psychotherapeutischen Langzeittherapie oder Langzeitentwöhnung, gehört auch eine moderne medikamentöse Therapie als Rückfallprophylaxe. Die Medikamente dienen der Reduktion von Suchtdruck („Craving“). Insbesondere soll verhindert werden, dass tief sitzende Mechanismen („Suchtgedächtnis“) durch einfache Reize in der Umwelt (z.B. durch Werbung oder auch durch die typische Atmosphäre in Kneipen) reaktiviert und der Rückfall somit provoziert wird. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Reduktion des Alkoholverlangens das Rückfallrisiko, die Rückfallschwere, die Häufigkeit von Rückfällen und die Dauer von Trinkphasen verringert werden kann. Neurobiologisch erklärt sich die Wirkung moderner rückfall-

reduzierender Medikamente durch den Ausgleich einer GABAergen Unterfunktion im zentralen Nervensystem bei gleichzeitiger glutamaterger Überfunktion. Die Stimulation GABAerger Rezeptoren gilt als eher hemmender Mechanismus, während der Aktivierung glutamaterger Rezeptoren eine Erregung im ZNS auslöst. Überaktivierungen führen im GABAergen System zu starker Sedierung und im glutamatergen System zu Unruhe bis hin zu Krampfanfällen [3, 8]. Im Rahmen eines übermäßigen Konsums von Alkohol, der eine GABAerge Wirkung hat, kommt es zunächst zu einer reaktiven Regulation der GABA-Rezeptoren im zentralen Nervensystem nach unten, so dass als Folge immer mehr Alkohol immer weniger sedierende Wirkung zeigt (Gewöhnung). Fällt die GABAerge Wirkung des Alkohols weg, so kommt es zu einer zahlenmäßigen Unterlegenheit der GABA-Rezeptoren und gleichzeitig zu einer Überfunktion des Gegenspielers Glutamat, welches zu Erregung im zentralen Nervensystem bis hin zu Unruhe und epileptischen „Entzugsanfällen“ führen kann. Die oben beschriebene Gabe von Benzodiazepinen oder Clomethiazol kann diese GABAerge Unterfunktion im akuten Entzug ausgleichen.

Der genannte Mechanismus kann nun mit einer rein psychischen Entzugssymptomatik einhergehen, bei der spezifische Medikamente, die das glutamaterge System modulieren (wie z. B. Acamprosat) helfen können.

Viele verschiedene Substanzen wurden schon zur Rückfallprophylaxe eingesetzt. Zugelassen wurden bisher in Deutschland nur Disulfiram (Antabus®) und Acamprosat. Für Antidepressiva konnte nur dann eine rückfallreduzierende Wirkung gezeigt werden, wenn gleichzeitig eine affektive Erkrankung im Sinne einer depressiven Störung vorhanden war. Neuroleptika zeigten keine ausreichende rückfallreduzierende Wirkung, sondern hemmen eher unspezifisch jegliche Motivationsbildung. Ein weiteres Medikament, der Opiatrezeptor-Antagonist Naltrexon ist dagegen als Monotherapie oder in Verbindung mit Acamprosat sehr vielversprechend und daher in den USA zugelassen, bisher aber nicht in Europa. Andere experimentelle Therapieansätze sind Canabisrezeptor-Antagonisten oder auch das Antiepileptikum Topiramate.

Disulfiram führt durch eine irreversible Enzymhemmung der Aldehyd-Dehydrogenase dazu, dass sich beim Abbau von Alkohol Acetaldehyd ansammelt und zu einer Unverträglichkeitsreaktion bei erneutem Alkoholkonsum führt. Dieses wird bei der Einstellung auf Disulfiram am Patienten getestet, so dass er die Kreislaufentgleisung am eigenen Leib erfährt und dieses eine Aversion gegenüber dem Alkoholkonsum zur Folge haben soll. Disulfiram ist jedoch nur in Tabletten-Form erhältlich und ein Absetzen führt wiederum nach spätestens 8–14 Tagen zu einem Rückgang der eigentlichen Wirkung. Auf Grund der eventuell schwer wiegenden Aus-

wirkungen auf die Schwangerschaft erscheint Disulfiram für schwangere Frauen nicht geeignet. Disulfiram erlebt derzeit aber eine Renaissance bei schwerstabhängigen Alkoholikern.

Das in Deutschland zugelassene Acamprosat (z.B. Campral®) ist ein Modulator am Glutamat-Rezeptorkomplex, dessen Aktivierung für bestimmte Entzugserscheinungen und möglicherweise auch für Alkoholverlangen verantwortlich gemacht wird. Zahlreiche Studien konnten belegen, dass die Gabe von Acamprosat zu einem deutlichen Rückgang der Rückfälle und der Trinkmenge führt. Voraussetzung für die Wirksamkeit ist die vorher hergestellte Abstinenz. Es sollte daher erst nach Ende des Entzuges mit der Medikation begonnen werden. Die wirksame Dosierung beträgt 3 x 2 Tbl. pro Tag (bei Pat. unter 60 kg ggf. eine Reduktion auf insgesamt 4 Tbl. pro Tag). Die Kombination von Acamprosat und dem Opiatantagonisten Naltrexon erscheint nach neueren Studien der monotherapeutischen Behandlung mit nur einem der Präparate signifikant überlegen zu sein [4] und könnte in Zukunft möglicherweise für Patienten mit häufigen Rückfällen eine Alternative darstellen. In Schwangerschaft und Stillzeit ist eine medikamentöse Rückfallprophylaxe jedoch generell kontraindiziert. Hier sollte daher weiterhin der Fokus auf die psychotherapeutische und psychosoziale Betreuung gelegt werden.

## Fazit

In der akuten Therapie der Alkoholabhängigkeit oder des Alkoholmissbrauchs kommt es darauf an, eine individuelle Zielstellung zu verfolgen, die in der Schwangerschaft primär die Abstinenz beinhalten sollte, die aber auch die Schadensbegrenzung als mögliches minimales Ziel beinhalten kann. Der akute Alkoholentzug sollte auf Grund der besten Verträglichkeit im Rahmen der Schwangerschaft mit Diazepam durchgeführt werden. Eine Entwöhnung sollte zum Schutz von Mutter und Kind unbedingt an die Therapie angeschlossen werden. Eine längere Entwöhnungstherapie bringt eine höhere Sicherheit bezüglich der tatsächlichen Einhaltung einer Abstinenz der Mutter und mag das Risiko deutlich reduzieren, dass das Kind mit einer alkoholbedingten Folgeschädigung zur Welt kommt. Zudem sollte eine engmaschige Behandlung und Betreuung schwangerer Frauen dazu beitragen, dass zusätzliche psychosoziale Belastungsfaktoren wie Traumatisierung und Gewalterfahrungen reduziert werden können. Hierzu stehen ambulante, teilstationäre und stationäre Versorgungsnetzwerke, insbesondere aber auch spezifische Einrichtungen für Frauen bereit.

**Literatur**

1. **Christoffersen MN, Soothill K.** The long-term consequences of parental alcohol abuse: a cohort study of children in Denmark. *J Subst Abuse Treat* 2003; 25: 107–16.
2. **Haas SL, Schneider A, Singer MV.** Alkohol-assoziierte Erkrankungen. *Internist* 2004; 45: 1199–204.
3. **Heinz A, Schäfer M, Dee Higley J, Krystal JH, Goldman D.** Neurobiological correlates of the disposition and maintenance of alcoholism. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (Suppl. 3): S203–S206.
4. **Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, Helwig H, Briken P, et al.** Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 92–9.
5. **Kraus L, Augustin R.** Repräsentativerhebung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland 2000. *Sucht* 2001; 47: S3–S86.
6. **Mann KF.** Alkoholismus: Neue ärztliche Aufgaben bei Alkoholproblemen. *Deutsches Ärzteblatt* 2002; 99: A632–A644.
7. **Mann KF, Croissant B.** Konzepte der Alkoholismustherapie. In Singer MV, Teysen S (Hrsg). *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten*. Heidelberg, Berlin: Springer, 2005: 509–18.
8. **Schäfer M, Heinz A.** Neurobiologie der Alkoholabhängigkeit. In: Singer MV, Teysen S (Hrsg). *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten*. Heidelberg, Berlin: Springer, 2005: 480–7.
9. **Singer MV, Teysen S.** Alkoholismus: Alkoholassoziierte Organschäden. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 98: A2109–A2120.



# 11 Fragebögen zur Identifikation eines riskanten Alkoholkonsums in der Schwangerschaft und kurze Anleitung zur Entwöhnung

*Tim Neumann, Renate L. Bergmann, Claudia D. Spies,  
Joachim W. Dudenhausen*

Das Erkennen von Personen mit problematischem Alkoholkonsum erfordert häufig ein ökonomisches Vorgehen, das auf umfangreiche diagnostische Verfahren verzichtet. Seit Anfang der 70er Jahre ist eine Reihe von Screening-Verfahren entwickelt worden, die vor der eigentlichen Diagnostik eingesetzt werden können und auf den Selbstaussagen der Probanden beruhen. Strukturierte Kurzfragebögen können die Detektionsrate gegenüber einer klinischen Routinebefragung deutlich erhöhen. Sie sind allerdings – nach unserem Wissenstand – für den deutschen Sprachraum für den Einsatz bei Schwangeren noch nicht validiert. Bei der Bewertung der vorgeschlagenen Grenzwerte ist zu beachten, dass bei bereits Schwangeren – anders als bei noch nicht schwangeren Frauen mit einem Risiko für eine Schwangerschaft mit Alkoholexposition – natürlich jede positive Antwort auf eine der Fragen einen Anlass zu einer weiteren Evaluierung geben sollte. Die weitere Evaluierung sollte die FRAMES-Elemente enthalten:

- ▶ Feedback
- ▶ Responsibility (Einbeziehung)
- ▶ Aims (Ziele)
- ▶ Menue of behavioural changes (klar formulierte Ziele und Maßnahmen)

- ▶ Empathie
- ▶ Selbsteffizienz

Der „Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT)“ ist ein Fragebogen zur Screening-Diagnostik von alkoholbezogenen Störungen. Er wurde im Auftrag der Weltgesundheitsorganisation entwickelt, um speziell das Erkennen von Personen mit riskantem Alkoholkonsum zu ermöglichen. Damit stellt er eine Weiterentwicklung gegenüber älteren Testverfahren dar, die zum Ziel hatten, Personen mit manifesten Störungen (Abhängigkeit, Missbrauch) zu identifizieren. Der AUDIT wurde aus einem großen Itempool anhand von Daten aus fünf Ländern extrahiert. Ausgewählt wurden jene Fragen, die am besten zwischen Personen mit riskantem bzw. schädlichem Alkoholkonsum und unauffälligen Konsum differenzierten [1]. Der AUDIT (Abb. 1) besteht aus 10 Items, wobei sich drei Fragen auf den Alkoholkonsum, drei auf Alkoholabhängigkeit und vier auf Alkoholmissbrauch beziehen. Die Durchführung dauert etwa zwei bis drei Minuten und die Auswertung eine Minute. Mittlerweile liegt eine Reihe von Studien zur Validität des AUDIT aus verschiedenen Untersuchungssituationen

## AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test)

Bitte kreuzen Sie die für Sie zutreffende Antwort an.

1. **Wie oft nehmen Sie ein alkoholisches Getränk zu sich?**  
(0) Nie      (1) 1 x im Monat oder weniger      (2) 2 – 4 x im Monat  
(3) 2 – 4 x in der Woche      (4) 4 x oder mehr die Woche
2. **Wenn Sie alkoholische Getränke zu sich nehmen, wie viel trinken Sie dann typischerweise an einem Tag? (Ein alkoholhaltiges Getränk ist z.B. ein kleines Glas oder eine Flasche Bier, ein kleines Glas Wein oder Sekt, ein einfacher Schnaps oder ein Glas Likör.)**  
(0) 1 oder 2      (1) 3 oder 4      (2) 5 oder 6      (3) 7 - 9      (4) 10 oder mehr
3. **Wie oft trinken Sie 6 oder mehr Gläser Alkohol bei einer Gelegenheit?**  
(0) Nie      (1) weniger als einmal im Monat      (2) einmal im Monat  
(3) einmal in der Woche      (4) täglich oder fast täglich
4. **Wie oft haben Sie in den letzten 12 Monaten erlebt, dass Sie nicht mehr mit dem Trinken aufhören konnten, nachdem Sie einmal begonnen hatten?**  
(0) Nie      (1) weniger als einmal im Monat      (2) einmal im Monat  
(3) einmal in der Woche      (4) täglich oder fast täglich
5. **Wie oft passierte es in den letzten 12 Monaten, dass Sie wegen des Trinkens Erwartungen, die man an Sie in der Familie, im Freundeskreis und im Berufsleben hat, nicht mehr erfüllen konnten?**  
(0) Nie      (1) weniger als einmal im Monat      (2) einmal im Monat  
(3) einmal in der Woche      (4) täglich oder fast täglich
6. **Wie oft brauchten Sie während der letzten 12 Monate am Morgen ein alkoholisches Getränk, um sich nach einem Abend mit viel Alkoholgenuss wieder fit zu fühlen?**  
(0) Nie      (1) weniger als einmal im Monat      (2) einmal im Monat  
(3) einmal in der Woche      (4) täglich oder fast täglich
7. **Wie oft hatten Sie während der letzten 12 Monate wegen Ihrer Trinkgewohnheiten Schuldgefühle oder Gewissensbisse?**  
(0) Nie      (1) weniger als einmal im Monat      (2) einmal im Monat  
(3) einmal in der Woche      (4) täglich oder fast täglich
8. **Wie oft haben Sie sich während der letzten 12 Monate nicht mehr an den vorangegangenen Abend erinnern können, weil Sie getrunken hatten?**  
(0) Nie      (1) weniger als einmal im Monat      (2) einmal im Monat  
(3) einmal in der Woche      (4) täglich oder fast täglich
9. **Haben Sie sich oder eine andere Person unter Alkoholeinfluss schon mal verletzt?**  
(0) Nein      (2) Ja, aber nicht im letzten Jahr      (4) Ja, während des letzten Jahres
10. **Hat ein Verwandter, Freund oder auch ein Arzt schon einmal Bedenken wegen Ihres Trinkverhaltens geäußert oder vorgeschlagen, dass Sie Ihren Alkoholkonsum einschränken?**  
(0) Nein      (2) Ja, aber nicht im letzten Jahr      (4) Ja, während des letzten Jahres

Mögliche Grenzwerte: Frauen 5 Punkte, Männer 8 Punkte, Schwangere 1 Punkt

Abb. 1: Deutsche Version des AUDIT.

vor [4]. Verschiedene Grenzwerte sind vorgeschlagen worden. In einer Untersuchung an leicht verletzten Patienten einer Rettungsstelle erwies sich der AUDIT als ausreichend valide, um Patienten und Patientinnen mit relevantem Alkoholkonsum (Alkoholabhängigkeit, schädlicher Gebrauch oder hochriskanter Konsum nach WHO: Männer 60 g/d, Frauen 40 g/d) zu erkennen. Bei einer Spezifität von mindestens 80% ergab sich ein Grenzwert von 8 Punkten für Männer bzw. 5 Punkten für Frauen. (Sensitivität 75% bzw. 84%) [8].

Ein elektronisches Handbuch zu Erhebungsinstrumenten im Suchtbereich (EHES) soll empirische Untersuchungen über Einstellungen und Verhalten im Suchtbereich unterstützen (<http://wwwpsy.uni-muenster.de/institut1/ehes/startseite.htm>). Dazu wer-

den Befragungsinstrumente aus dem Suchtbereich gemeinsam mit einschlägigen theoretischen und methodischen Informationen und Daten zur Beurteilung ihrer Güte dokumentiert. Mittlerweile gibt es etwa 350 sozialwissenschaftliche, frei zugängliche Erhebungsinstrumente.

Für die Schwangerschaft haben sich validierte Kurzfragebögen bewährt, z.B. der T-ACE [13] (Abb. 2), dessen vier Fragen in wenigen Minuten zu beantworten sind, und der TWEAK mit fünf Fragen [11] (Abb. 3). Damit sollen sich in der Praxis Frauen mit Alkoholproblemen besser identifizieren lassen als durch eine Befragung. Auch bei nicht schwangeren Frauen sind sie gut einsetzbar. Sowohl diese Fragebogen als auch der AUDIT werden in den USA offiziell empfohlen (National Institute of Health, NIH),

#### T-ACE-Fragebogen:

- |             |  |                          |
|-------------|--|--------------------------|
| Tolerance:  | How many drinks does it take to make you feel high?  | <input type="checkbox"/> |
| Annoyed:    | Have people annoyed you by criticizing your drinking?  | <input type="checkbox"/> |
| Cut Down:   | Have you felt you ought to cut down on your drinking?  | <input type="checkbox"/> |
| Eye opener: | Have you ever had a drink first thing in the morning to steady your nerves or get rid of a hangover? | <input type="checkbox"/> |

#### Deutsch: TASS

- |           |   |                          |
|-----------|---|--------------------------|
| Toleranz: | Wieviele Portionen Alkohol müssen Sie trinken, um eine Wirkung zu verspüren? (Bitte Anzahl der Portionen rechts eintragen.)<br>(Bei den nächsten Fragen sollten Sie ein Kreuz in das Kästchen machen, wenn die Antwort „Ja“ heißt.) | <input type="checkbox"/> |
| Anmachen: | Haben Sie sich geärgert, wenn man Ihr Trinken kritisierte?  | <input type="checkbox"/> |
| Sorgen:   | Hatten Sie das Gefühl, Sie sollten weniger trinken?   | <input type="checkbox"/> |
| Start:    | Mussten Sie schon mal morgens auf nüchternen Magen etwas trinken, um Ihre Nerven zu beruhigen oder einen Kater los zu werden?   | <input type="checkbox"/> |

Erste Frage: 2 Punkte, wenn mehr als 2 Portionen nötig sind.

Die übrigen drei Fragen: je 1 Punkt.

Bei einem Gesamtscore über 2 besteht ein riskanter Alkoholkonsum.

Abb. 2: T-ACE-Fragebogen, englische und deutsche Version [13].

**TWEAK-Fragebogen:**

- Tolerance: How many drinks can you „hold“? (Record number of drinks in box.)   
 (For next questions, check box at right for „yes“ answers)
- Worry: Have close friends or relatives „worried“ or complained about your drinking in the past year?
- Eye-opener: Do you sometimes take a drink in the morning when you first get up?
- Amnesia: Has a friend or a family member ever told you about things you said (Blackouts) or did while you were drinking that you could not remember?
- K(C)ut-down: Do you sometimes feel the need to cut down on your drinking?

**Deutsch TWEAK:**

- Toleranz: Wieviele Portionen können Sie vertragen, bevor sie betrunken sind? (Bitte Anzahl der Portionen rechts eintragen.)   
 (Bei den nächsten Fragen sollten Sie ein Kreuz in das Kästchen machen, wenn die Antwort „Ja“ heißt)
- Worry: Waren enge Freunde oder Angehörige besorgt oder haben sie sich beschwert über ihren Alkoholkonsum im letzten Jahr?
- Eye-opener: Trinken Sie manchmal schon morgens nach dem Aufstehen Alkohol?
- A Amnesia: Hat Ihnen schon mal ein enger Freund oder Angehöriger Dinge erzählt, die Sie beim Trinken gesagt oder getan haben, an die Sie sich nicht erinnern konnten?
- K Cut-down: Haben Sie manchmal das Gefühl, Sie sollten weniger trinken?

Die Skala hat 7 Punkte.

Erste Frage: 2 Punkte, wenn mehr als 5 Portionen nötig sind, um betrunken zu sein.

Zweite Frage positiv beantwortet: 2 Punkte.

Übrige Fragen positiv beantwortet: je 1 Punkt.

Bei 3 oder mehr Punkten hat die Frau ein ernsthaftes Alkoholproblem.

Abb. 3: TWEAK-Fragebogen, englische und deutsche Version [11].

auch für den Frauenarzt [5]. Eine deutsche Übersetzung (R. L. Bergmann) wird hier erstmals vorgestellt. Sie wurde durch Rückübersetzung präzisiert, aber noch nicht validiert.

Wenn in den USA von „Drink“ gesprochen wird, geht man davon aus, dass jeder „Drink“ etwa 12 g reinen Alkohols enthält. In Deutschland gibt es bei „Portionen“ unterschiedliche Angaben zum Alkoholgehalt (z.B. Kapitel 4). In der Suchtberatung bezieht man sich häufig auf eine andere Quelle [3]. Diese Angaben (Abb. 4) können zur Orientierung dienen. Die

Füllung des Glases und die darin enthaltene Alkoholmenge können vor allem bei Konsum, der nicht in der Gastronomie stattfindet, sehr unterschiedlich sein.

Da nicht bekannt ist, wann und in welchem Ausmaß Alkoholgenuss in der Schwangerschaft dem Ungeborenen einen u.U. bleibenden Schaden zufügt, sollte von jeglichem Alkoholkonsum in der Schwangerschaft abgeraten werden. Bei Alkoholabhängigkeit oder -sucht in der Schwangerschaft muss eine Suchttherapie durchgeführt werden (s. Kap. 10). Für die Beratung

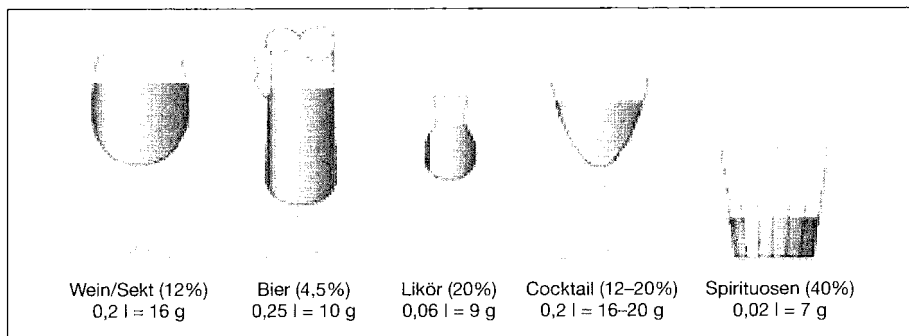


Abb. 4: Alkoholgehalt einiger Drinks.

bei riskantem Konsum könnte dem behandelnden Arzt aber eine für die Raucherentwöhnung von Schwangeren empfohlene Kurzintervention nützlich sein, die „5 A“ (1. ask, 2. advice, 3. assess, 4. assist, 5. arrange) [6], die hier erstmalig für die Alkoholintervention in deutscher Version vorgestellt wird:

- ▶ Abfragen des Konsumverhaltens (z.B. mit den Kurzfragebogen)
- ▶ Anraten eines völligen Alkoholverzichts in der Schwangerschaft
- ▶ Auskundschaften der Bereitschaft, in der Schwangerschaft auf Alko-

hol völlig zu verzichten (empathisch und nicht moralisierend)

- ▶ Assistenz bei der Abstinenz in der Schwangerschaft (z.B. Methoden des Verzichtes beschreiben oder als Broschüre anbieten, soziale Unterstützung erfragen und sichern)
- ▶ Arrangieren von Kontrollterminen (auch telefonisch)

Wenn diese Intervention konsequent durchgeführt wird, besteht eine gute Chance, eine alkoholbedingte Schädigung des Feten zu verhindern.

## Literatur

1. **Babor T F, de la Fuente J R, Saunders J, Grant M.** The alcohol use disorders identification test: Guidelines for use in primary health care. Geneva: World Health Organization, Division of mental health. 1989.
2. **Beresford TP, Blow FC, Hill E, Lucey MR.** Comparison of CAGE questionnaire and computer-assisted laboratory profiles in screening for covert alcoholism. *Lancet* 1990; 336: 482–5.
3. **Bühringer G.** Alkoholkonsum und alkoholbezogene Störungen in Deutschland. Schriftenreihe des BMG, Band 128; Baden-Baden: Nomos, 2000.
4. **Coulton S, Drummond C, James D, Godfrey C, Bland JM, et al.** Stepwise Research Team. Opportunistic screening for alcohol use disorders in primary care: comparative study. *BMJ* 2006; 332: 511–7.
5. **Floyd RL, O’Connor MJ, Sokol RJ, Bertrand J, Cordero JF.** Recognition and prevention of fetal alcohol syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1059–64.

6. **Melvin CL, Dolan-Mullen P, Windsor R, Pennington Whiteside H, Jr, Goldenberg RL.** Recommended cessation counselling for pregnant women who smoke: a review of the evidence. *Tobacco Control* 2000; 9 (Suppl): 80–4.
7. **National Institutes of Health.** Fetal Alcohol syndrome: Guidelines for referral and Diagnosis. <http://www.niaa.nih.gov/publications>.
8. **Neumann T, Neuner B, Gentilello LM, Weiss-Gerlach E, Mentz H, Rettig JS, et al.** Gender differences in the performance of a computerized version of the alcohol use disorders identification test in subcritically injured patients who are admitted to the emergency department. *Alcohol Clin Exper Res* 2004; 28: 1693–1701.
9. **Rumpf HJ, Hapke U, Erfurth A, John U.** Screening questionnaires in the detection of hazardous alcohol consumption in the general hospital – direct or disguised assessment? *J Stud Alcohol* 1998; 59: 698–703.
10. **Rumpf HJ, Meyer C, Hapke U, John U.** Deutsche Version des Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT-G-L). In: Glöckner-Rist A, Rist F, Kufner H (Hrsg.). *Elektronisches Handbuch zu Erhebungsinstrumenten im Suchtbereich (EHES)*. Version 3.00. Mannheim: Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen, 2003.
11. **Russell M, Martier SS, Sokol RJ, Mudar P, Bottoms S, et al.** Screening for pregnancy risk drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 1156–61.
12. **Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, De-LaFuente JR, Grant M.** Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction* 1993; 88: 617–29.
13. **Sokol RJ, Martier SS, Ager JW.** The T-ACE-questions: practical prenatal detection of drinking risk. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 863–68.

## Autoren

*Berghöfer, Anne*, Dr., Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charitéplatz 1, 10117 Berlin.

*Bergmann, Renate L.*, Prof. Dr., Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Geburtsmedizin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

*Dudenhausen, Joachim W.*, Prof. Dr., Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Geburtsmedizin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

*Feick, Peter*, Dr., II. Medizinische Universitätsklinik, Universitätsklinikum Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, 68167 Mannheim.

*Feldmann, Reinhold*, Dr., Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster.

*Haas, Stephan L.*, Dr., II. Medizinische Universitätsklinik, Universitätsklinikum Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, 68167 Mannheim.

*Heinz, Andreas*, Prof. Dr., Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charitéplatz 1, 10117 Berlin.

*Ikonomidou, Chrysanthy*, Prof. Dr., Abteilung Neuropädiatrie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“, Fetcherstr. 74, 01307 Dresden.

*Kürer, Irit*, Dr., Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin.

*Michel, Brigitte*, Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Soziologie, Thielallee 47, 14195 Berlin.

*Milto, Cornelia*, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Geburtsmedizin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

*Nagel, Manuela*, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Geburtsmedizin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

*Neumann, Tim*, Dr., Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin.

*Olney, John W.*, Dr., Abteilung Neuropädiatrie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“, Fetcherstr. 74, 01307 Dresden.

*Richter, Rolf*, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Geburtsmedizin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

*Spies, Claudia*, Prof. Dr., Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin.

*Schäfer, Martin*, Priv.-Doz. Dr., Kliniken Essen-Mitte, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Jugendmedizin, Henricistr. 92, 45136 Essen.

*Spohr, Hans-Ludwig*, Prof. Dr., DRK-Kliniken Westend, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Spandauer Damm 130, 14050 Berlin.

*Siedentopf, Jan-Peter*, Dr., Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Geburtsmedizin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

*Willich, Stefan N.*, Prof. Dr., Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charitéplatz 1, 10117 Berlin.

*Singer, Manfred V.*, Prof. Dr. Drs. h.c., II. Medizinische Universitätsklinik, Universitätsklinikum Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim.

*Wrase, Jana*, Dr., Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charitéplatz 1, 10117 Berlin.



## HERAUSGEBER

**Renate L. Bergmann**  
*ist Leiterin des Eltern-  
Kollegs an der Klinik  
für Geburtsmedizin der  
Charité, Berlin*

**Hans-Ludwig Spohr**  
*arbeitet in der Ambu-  
lanz für Neuropädiatrie  
und Epileptologie  
der Klinik für Kinder-  
und Jugendmedizin an  
den DRK-Kliniken  
Westend in Berlin*

**Joachim W. Duden-  
hausen**  
*ist Direktor der Klinik  
für Geburtsmedizin der  
Charité, Berlin*

Ob moderater Alkoholkonsum die Gesundheit eher fördert oder ihr schadet und bei welcher Trinkmenge die schädigende Wirkung beginnt, ist seit vielen Jahren ein Streitfall in der Medizin. Einigkeit besteht jedoch darüber, dass Alkoholkonsum in der Schwangerschaft für den Feten höchst gefährlich ist und irreversible Schäden hervorrufen kann. Leider wird diese Problematik von vielen Ärzten noch unterschätzt, und der einfache Ratschlag, in der Schwangerschaft Alkohol zu vermeiden, reicht wohl oft nicht aus. Die Sensibilität für die

Problematik muss also sowohl in der Ärzteschaft als auch bei den Schwangeren selbst geschärft werden. Auch sind bessere Methoden notwendig, um alkoholabhängige Schwangere zu erkennen und einer Therapie zuzuführen. Aber auch der Schwangeren mit moderatem Alkoholkonsum muss vermittelt werden, dass für sie "Null-Toleranz" gilt. Die Stiftung für das behinderte Kind hat sich des Themas angenommen und u. a. ein Symposium veranstaltet, dessen Beiträge in diesem Band vervollständigt vorgelegt werden.

ISBN: 978-3-89935-231-3



9 783899 352313