

Diagnostyka FASD według 4-cyfrowego Kwestionariusza Diagnostycznego S. Astley – znaczenie badania neuropsychologicznego

FASD diagnosis according to 4-Digit Diagnostic Code by S. Astley – meaning of neuropsychological examination

Iwona Palicka¹, Robert Śmigiel², Karolina Pesz³, Małgorzata Janas-Kozik⁴, Małgorzata Klecka⁵

¹ Centrum Stymulacji Rozwoju Dziecka, Poznań

² Zakład Pediatrii Społecznej, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

³ Katedra Genetyki, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

⁴ Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii Wieku Rozwojowego, Katedra Psychiatrii i Psychoterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach; Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II, Sosnowiec

⁵ Pracownia Diagnostyki i Terapii Zaburzeń Rozwojowych, Łędziny

STRESZCZENIE

Płodowy zespół alkoholowy (ang. *fetal alcohol syndrome*, FAS) jako konsekwencja działania alkoholu na płód został po raz pierwszy opisany w literaturze w 1968 roku przez P. Lemoine'a. Prace nad określeniem specyficznych wad wrodzonych kontynuowali później Jones and Smith (1973), wyodrębniając cztery obszary zaburzeń wynikających z nadużywania alkoholu podczas ciąży. Pacjenci z chorobami ze spektrum poalkoholowych zaburzeń rozwojowych (ang. *fetal alcohol spectrum disorders*, FASD) stanowią trudne diagnostycznie wyzwanie ze względu na heterogenność objawów związanych z uszkodzeniami strukturalnymi oraz funkcjonalnymi mózgu. W Polsce brakuje jednolitego standardu diagnostycznego respektowanego przez różne ośrodki zajmujące się diagnozą FAS/FASD. Wydaje się, że odpowiedzią na te potrzeby jest waszyngtoński 4-cyfrowy Kwestionariusz Diagnostyczny proponowany przez zespół prof. S. Astley, którego pierwsze wydanie ukazało się w 1997 r. System ten jest stale udoskonalany, ostatnia jego rewizja miała miejsce w 2004 r., a w Polsce narzędzie to jest dostępne od 2012 r. Diagnoza wg 4-cyfrowego Kwestionariusza Diagnostycznego zakłada wielospecialistyczną współpracę, w której ważnym elementem jest badanie neuropsychologiczne i neurorozwojowe pozwalające określić stan funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego, co może w znaczący sposób zmienić ostateczne rozpoznanie. **Standardy Medyczne/Pediatria** ■ 2016 ■ T. 13 ■ 112-116

SŁOWA KLUCZOWE: ■ PŁODOWY ZESPÓŁ ALKOHOLOWY ■ SPEKTRUM POALKOHOLOWYCH WRODZONYCH ZABURZEŃ ROZWOJOWYCH ■ OBJAWY ■ DIAGNOZA NEUROPSYCHOLOGICZNA ■ 4-CYFROWY KWESTIONARIUSZ DIAGNOSTYCZNY

ABSTRACT

Fetal alcohol syndrome (FAS), as a clinical consequence of the effect of alcohol intake during pregnancy was first described in the literature in 1968 by P. Lemoine. The work on the description of specific birth defects associated with FAS continued with Jones and Smith (1973) identifying four areas of impairment resulting from toxic effects of alcohol on the developing fetus. Patients Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD) are a diagnostic challenge because of the heterogeneity of symptoms associated with structural and functional damage to the brain. In Poland there is lack of a uniform standard diagnostic procedure regarding FASD. The answer to these needs may be the Washington 4-Digit Diagnostic Code proposed by Prof. S. Astley and coworkers. This system is constantly perfected, its last revision took place in 2004. In Poland this diagnostic tool has been available from 2012. The diagnosis by 4-Digit Diagnostic Code involves multidisciplinary cooperation, in which the neuropsychological and neurodevelopmental evaluation plays an important part. It determines the functioning of the central nervous system, which may significantly change the final diagnosis.

Standardy Medyczne/Pediatria ■ 2016 ■ T. 13 ■ 112-116

KEY WORDS: ■ FAS – FETAL ALCOHOL SYNDROME ■ FASD – FETAL ALCOHOL SPECTRUM DISORDERS ■ SYMPTOMS ■ NEUROPSYCHOLOGICAL DIAGNOSIS ■ 4-DIGIT DIAGNOSTIC CODE

Wstęp

Zaburzenia rozwojowe u dzieci wynikające z teratogennego działania alkoholu w życiu płodowym zostały po raz pierwszy opisane w literaturze medycznej

przez Lemoine'a i współpracowników w 1968 roku we Francji¹. Publikacja ta, przedrukowana w języku angielskim w 2003 r.², nie odbiła się szer-

szym echem w świecie medycznym. Dopiero kolejna ważna praca, opublikowana przez Jonesa and Smitha (1973), znacząco wpłynęła na rozwój badań nad płodowym zespołem alkoholowym (ang. *fetal alcohol syndrome*, FAS)³. Częstość występowania chorób ze spektrum FASD (ang. *fetal alcohol spectrum disorders*, FASD) w Europie została oceniona na 0,08 do 1,0 na 1000 żywo urodzonych i zależy od pochodzenia etnicznego i narodowego. Natomiast w niektórych państwach południowej Afryki częstość FASD wynosi nawet 68-89 na 1000³.

Objawy FAS

W publikacjach Lemoine'a i wsp. oraz Jonesa and Smitha wyodrębniono cztery obszary zaburzeń, wynikających z nadużywania alkoholu podczas ciąży¹⁻³. Były to: cechy dysmorfii twarzy, anomalie narządów wewnętrznych i układu szkieletowego, prenatalne i postnatalne zaburzenia wzrastania oraz opóźnienie w rozwoju psychoruchowym.

Głównymi objawami fenotypowymi w obrębie twarzoczaszki uważanymi za najbardziej specyficzne dla FAS są następujące cechy dysmorficzne: małogłowie, krótkie szpary powiekowe dające obraz szeroko rozstawionych oczu, wygładzona rynienka podnośowa oraz wąska czerwień wargi górnej^{4,5}.

Ponadto wyróżnia się wiele innych cech dysmorfii twarzy (m.in. opadanie powiek, zmarszczki nakątne, hipoplazja środkowej części twarzy i szczęki), dłoni (najczęściej krótkie paliczki dystalne, klinodaktylia palców V, małe i dysplastyczne paznokcie oraz kamptodaktylia, oligodaktylia, w tym brak lub hipoplazja kciuka, polidaktylia przedosiowa, dodatkowe kości śródrezcza i śródstopia), skóry (nieprawidłowe dermatoglify – głębokie i o nietypowym ułożeniu linie papilarne dłoni; naczyniaki jamiste i płaskie malformacje naczyniowe, hirsutyzm), klatki piersiowej (dodatkowe brodawki sutkowe, klatka wklęsła i kurza, dodatkowe żebra)⁴⁻⁶.

Dzieci z FAS i pokrewnymi zaburzeniami rodzą się z niedoborem masy ciała. W okresie dzieciństwa są niskie i drobne (masa ciała i wzrost są z reguły poniżej 3 centyla bądź pomiędzy 3 a 10 centylem). Zaburzenia wzrastania obecne są już przed urodzeniem (wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu – ang. *intrauterine growth restriction*, IUGR).

U dzieci z FAS częściej występują malformacje narządów wewnętrznych. Zazwyczaj są to wady serca (VSD, ASD, TOF), nerek czy wargi i podniebienia (rozszczip), ale także wady tchawicy, krtani, przełyku, żołądka, dwunastnicy (przerostowe wężenie odźwiernika, zarośnięcie dwunastnicy), wady kończyn i kości (m.in. ograniczona ruchomość w stawie łokciowym, hipoplazja kości łokciowej, kośćciorosty, osteoporoza). Charakterystyczne są także niedosłuch i zaburzenia okulistyczne, począwszy od hipo-



GLÓWNE TEZY

1. Pacjenci z zaburzeniami ze spektrum poalkoholowych zaburzeń rozwojowych (ang. *fetal alcohol spectrum disorders*, FASD) stanowią trudne diagnostycznie wyzwanie ze względu na heterogenność objawów związanych z uszkodzeniami strukturalnymi oraz funkcjonalnymi mózgu.
2. Diagnoza FASD zakłada wielospecjalistyczną współpracę, w której ważnym elementem jest badanie neuropsychologiczne i neurorozwojowe pozwalające określić stan funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego.
3. W Polsce brakuje jednolitego standardu diagnostycznego respektowanego przez różne ośrodki zajmujące się diagnozą FAS/FASD.

plazji nerwów wzrokowych, małowocza, zaćmy, zaburzeń przedniego odcinka oka, anomalii Petersa oraz nieprawidłowości naczyń siatkówki aż do zaburzeń ustawienia gałki ocznej (zez) włącznie^{1,3,6,7}.

Najbardziej wrażliwym narządem, który ulega uszkodzeniu w wyniku teratogennego działania alkoholu na płód, jest jego mózg (od poważnych wad strukturalnych aż do subtelnych zmian na poziomie neurochemicznym)^{1,3,6,7}. Pośmiertne badania mózgow płodów z FAS wykazują wiele zmian świadczących o niedorozwoju ośrodkowego układu nerwowego oraz o zaburzeniach migracji i organizacji neuronalnej⁶⁻¹¹. Spośród strukturalnych wad mózgowia u dzieci z FAS wymienia się: małowocza (najczęstsza anomalia), ale także wodogłowie lub wentrikulomegalię, heterotopię istoty szarej, niedorozwój ciała modzelowatego, jądra ogoniastego, jamy przegrrody przeźroczywej i oliwki, zmniejszoną wielkość hipokampa i mózdzku oraz inne rzadkie zaburzenia, takie jak holoprosencefalia czy schizencefalia. Zmiany w strukturze mózgu lub w procesach metabolicznych komórek mózgowych mogą prowadzić do powstawania zaburzeń w jego funkcjonowaniu. Możliwości wykrywania strukturalnych i funkcjonalnych nieprawidłowości w ośrodkowym układzie nerwowym zależą od czułości stosowanego sprzętu pomiarowego. Jednak nie wszystkie strukturalne lub funkcjonalne nieprawidłowości prowadzą do dających się zmierzyć dysfunkcji, a także nie wszystkie nieprawidłowości funkcjonalne są spowodowane leżącym u podstaw uszkodzeniem mózgu. Dodatkowo niektóre nieprawidłowości funkcjonalne wynikają z niekorzystnych czynników występujących w środowisku dziecka w okresie poporodowym i mają charakter przejściowy, jeśli środowisko to ulegnie poprawie^{8,11}.

Rozwój psychoruchowy dzieci z FAS jest zwykle opóźniony, z następową niepełnosprawnością intelektualną stopnia lekkiego lub nawet umiarkowanego. Rozwój umysłowy może być również prawidłowy (od pogranicza normy do inteligencji przeciętnej

Tabela 1. Przykładowe kryteria rozpoznania FASD

KRYTERIA WASZYNGTOŃSKIE (PROF. S. ASTLEY)	PRZEWODNIK CDC – NARODOWEGO CENTRUM KONTROLI CHOROÓB W USA	KRYTERIA IOM – AMERYKAŃSKIEGO INSTYTUTU MEDYCZYNY	SYSTEM KANADYJSKI (CHUDLEY I WSP.)
<ul style="list-style-type: none"> ■ system 4-stopniowy ■ 4-Digit Diagnostic Code ■ ocena wzrostu ■ ocena dysmorfii twarzy ■ ocena zmian CUN i ■ ocena prenatalnej ekspozycji na alkohol ■ 22 kategorie i 256 kombinacji 	<ul style="list-style-type: none"> ■ FAS ■ ocena trzech cech dysmorfii twarzy ■ ocena wzrostu ■ ocena strukturalnych i funkcjonalnych zmian CUN 	<ul style="list-style-type: none"> ■ FAS (z potwierdzeniem prenatalnej ekspozycji na alkohol i bez) ■ 2/3 cechy dysmorfii twarzy ■ deficyt wzrostu ■ strukturalne wady CUN (małogłowie i inne) ■ częściowy FAS (z potwierdzeniem prenatalnej ekspozycji na alkohol i bez) ■ 2/3 cechy dysmorfii twarzy ■ dodatkowo jedna z innych głównych cech ■ ARBD – dysmorfia twarzy, wzrost, ogólny rozwój i wady rozwojowe ■ ARND – wzrost i specyficzny fenotyp behawioralny 	<ul style="list-style-type: none"> ■ FAS (z potwierdzeniem prenatalnej ekspozycji na alkohol i bez) ■ deficyt wzrostu ■ 3/3 cechy dysmorfii twarzy ■ > 3 z 11 specyficznych zaburzeń CUN ■ częściowy FAS (z potwierdzeniem prenatalnej ekspozycji na alkohol i bez) ■ 2/3 cechy dysmorfii twarzy ■ > 3 z 11 specyficznych zaburzeń CUN ■ ARBD – specyficzne wady rozwojowe ■ ARND – > 3 z 11 specyficznych zaburzeń CUN

dla populacji)^{1,3,6,9,11,12}. Zaburzenia w funkcjonowaniu mózgu u osób z FAS obejmują przede wszystkim zmiany neurochemiczne i funkcjonalne mózgu, głównie okolic przedczołowych^{8,11,13,14}:

- zaburzenia pamięci,
 - deficyt uwagi, zaburzenia koncentracji,
 - trudności w uczeniu się/perseweracyjne podejście do problemów;
- a także na innych poziomach funkcjonalnych mózgu:
- zaburzenia motoryki dużej i małej,
 - zaburzenia integracji sensorycznej,
 - labilność emocjonalną/nadpobudliwość/impulsywność,
 - zaburzenia mowy,
 - u niemowląt – zaburzenia ssania/polykania,
 - i inne.

Nomenklatura i rozpoznanie

Uszkodzenie płodu spowodowane teratogennym wpływem alkoholu *in utero*, a w konsekwencji zaburzenia psychofizyczne u dziecka w ostatnich dekadach były określane różnymi terminami w zależności od nasilenia objawów fizycznych, stopnia niepełnosprawności intelektualnej oraz znajomości wywiadu prenatalnego i środowiskowego¹⁵. Określenie FAS – płodowy zespół alkoholowy zastrzeżone jest dla osób z kompletnym fenotypem nieprawidłowości fizycznych: cechami dysmorficznymi, opóźnieniem wzrostu oraz zaburzeniami rozwojowymi ośrodkowego układu nerwowego. Stanowi ono jednoznaczne rozpoznanie, a zależność przyczynowo-skutkowa została wielokrotnie pokazana i udowodniona w badaniach na zwierzętach¹⁵. Jednakże w wielu przypadkach u dzieci eksponowanych prenatalnie na alkohol

brakuje ewidentnych cech fizycznych, natomiast obserwuje się zaburzenia poznawczo-behawioralne. Niejednokrotnie nie ma również możliwości jednoznacznego wykazania dawki oraz okresu, przez jaki stosowano alkohol w ciąży, a tym samym stanowi on czynnik ryzyka, a nie czynnik etiologiczny¹⁵. Nomenklatura dla tego rodzaju kategorii zaburzeń poalkoholowych przez lata ulegała ewolucji, wprowadzono szereg pojęć, takich jak „efekty teratogennego działania alkoholu” (ang. *fetal alcohol effects*, FAE), „zaburzenia neurorozwojowe spowodowane alkoholem” (ang. *alcohol related neurodevelopmental disorder*, ARND) oraz „spektrum poalkoholowych wrodzonych zaburzeń rozwojowych” (ang. *fetal alcohol spectrum disorder*, FASD), które zawiera dziesiątki konkretnych rozpoznań^{4,15-17}. Należy podkreślić, że termin FASD nie jest sam w sobie pojęciem diagnostycznym (**Tabela 1**). Określenie FASD jest używane czasem jako pojęcie parasolowe nazywające zaburzenia u osób poddanych intoksykacji alkoholem etylowym w okresie rozwoju płodowego. FASD określa spektrum zaburzeń różniących się stopniem nasilenia zarówno zmian fizycznych (szczególnie specyficznych cech dysmorfii twarzy i innych części ciała, zaburzeń wzrostu i wad rozwojowych), jak i funkcjonalnych (dotyczących procesów poznawczych, emocji, zachowania).

Dodatkowo deficyty neurorozwojowe mogą mieć odmienne podłoże, np. inne używki stosowanie podczas ciąży, nieprawidłowości w okresie poporodowym: zaniedbanie, stres, trauma, czy w końcu różnego rodzaju zaburzenia o etiologii genetycznej i wieloczynnikowej^{6,16,17}.

Nie ma obiektywnego badania biochemicznego

SIATKA 4-CYFROWEGO KODU DIAGNOSTYCZNEGO

			3	4	4	4			
Wyraźne	Wyraźne	Poważne	(4)		XX	XX	XX	(4)	Wysokie ryzyko
Umiarkowane	Umiarkowane	Prawdopodobne	(3)	XX				(3)	Umiarkowane ryzyko
Nieznaczące	Dyskretne	Możliwe	(2)					(2)	Ryzyko nieznane
Brak	Brak	Mało prawdopodobne	(1)					(1)	Brak ryzyka
Opóźnienie wzrostu	Cechy dysmorfii twarzy	Uszkodzenie OUN		Wzrost	Twarz	OUN	Alkohol		Prenatalna ekspozycja na działanie alkoholu

4-cyfrowy kod diagnostyczny 3444 wpisany w siatkę jest jednym z dwunastu 4-cyfrowych kodów, które spełniają kryteria diagnostyczne FAS.

RYC. 1 Przykładowy wynik potwierdzający diagnozę FAS wg kryterium waszyngtońskiego: 3444

(markera biologicznego) czy obrazowego, na podstawie którego można byłoby postawić rozpoznanie FAS. Zaburzenia z kręgu FASD diagnozuje się nie tylko w badaniu fizykalnym i neuropsychologicznym oraz na podstawie wywiadu pre- i postnatalnego, ale przede wszystkim poprzez wykluczenie innych zespołów związanych z podobnymi objawami. W związku z tym proces diagnostyczny FASD jest złożony i wielospecjalistyczny. W skład zespołu interdyscyplinarnego FASD powinni wchodzić lekarze różnych specjalności (pediatra, neurolog, psychiatra, genetyk kliniczny, kardiolog), a także psycholog/neuropsycholog, terapeuta, neurologopeda oraz asystent rodziny^{6,17}. Z uwagi na heterogenność kliniczną oraz brak obiektywnych metod diagnostycznych pacjenci z zaburzeniami FASD stanowią dla lekarzy, psychologów oraz terapeutów duże wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne¹⁸⁻²⁰. Specyficzne cechy dysmorficzne twarzoczaszki, deficyty poznawcze oraz problemy emocjonalno-behawioralne mogące sugerować zaburzenie typu FASD niejednokrotnie nie są prawidłowo rozpoznawane przez niewprawnych diagnostów⁶.

Opracowano kilka schematów będących klinicznymi narzędziami pomocnymi w diagnostyce FASD, m.in. kryteria Narodowego Centrum Kontroli Chorób w USA, amerykańskiego Instytutu Medycyny – IOM oraz system kanadyjski (Tabela 1)²¹. Po raz pierwszy diagnostyczny system punktowy został zaproponowany przez prof. Susan Astley ze Seattle (waszyngtoński diagnostyczny system 4-stopniowy – 4-digit score) już 18 lat temu²².

Do niedawna brakowało w Polsce odpowiedniego narzędzia do oceny stopnia nasilenia zaburzeń FASD. W 2010 roku rozpoczęły się prace nad standaryzacją i dostosowaniem do polskich warunków 4-stop-

niowej skali diagnostycznej we współpracy z Washington State Fetal Alcohol Syndrome Diagnostic & Prevention Network (FAS DPN) i jej dyrektorem prof. Susan Astley. Projekt w ramach badań statutowych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego powstał z inicjatywy doktorantki Wydziału Lekarskiego SUM Małgorzaty Kleckiej (promotor dr hab. Małgorzata Janas-Kozik). Polską walidację 4-cyfrowego Kwestionariusza Diagnostycznego FASD ukończono w maju 2012 r.²³

Tabela 2. Kody diagnostyczne dla FAS i pFAS wg kryterium waszyngtońskiego

A	PŁODOWY ZESPÓŁ ALKOHOLOWY (EKSPOZYCJA NA ALKOHOL)				
	2433	3433	4433		
	2434	3434	4434		
	2443	3443	4443		
	2444	3444	4444		
B	PŁODOWY ZESPÓŁ ALKOHOLOWY (EKSPOZYCJA NA ALKOHOL NIEZNANA)				
	2432	3432	4432		
	2442	3442	4442		
C	CZĘŚCIOWY PŁODOWY ZESPÓŁ ALKOHOLOWY (EKSPOZYCJA NA ALKOHOL)				
	1333	1433	2333	3333	4333
	1334	1434	2334	3334	4334
	1343	1443	2343	3343	4343
	1344	1444	2344	3344	4344

FASD według 4-cyfrowego Kwestionariusza Diagnostycznego Susan Astley

Przewodnik 4-cyfrowego Kwestionariusza Diagnostycznego FASD (*Diagnostic Guide for Fetal Alcohol Spectrum Disorders: The 4-Digit Diagnostic Code, 3rd edition*) stanowi spójne narzędzie do diagnozowania zaburzeń rozwojowych związanych z ekspozycją na alkohol, zaproponowane przez badaczy z Sieci Diagnostyki i Prewencji FAS Stanu Washington (Washington State FAS Diagnostic and Prevention Network), pod kierownictwem prof. Susan Astley²². Kwestionariusz był kilkakrotnie udoskonalany i rewidowany, najnowsza wersja podręcznika ukazała się w 2004 roku i jest uważana za narzędzie bardziej dokładne i powtarzalne niż dotychczas stosowane metody²². 4-cyfrowy Kwestionariusz Diagnostyczny FASD pozwala na uzyskanie 256 kombinacji kodów, które można pogrupować w 22 odrębne kategorie diagnostyczne różniące się od siebie nasileniem dysmorfii, niedoborów wzrostu i masy ciała oraz innych zaburzeń (**Rycina 1, Tabela 2**).

W 4-cyfrowym Kwestionariuszu Diagnostycznym FASD ocenie podlegają cztery obszary kluczowe dla FAS, w następującym porządku:

1. opóźnienie wzrostu prenatalnego i postnatalnego,
2. charakterystyczne dla FAS cechy dysmorficzne twarzy (szerokość szpar powiekowych, wygładzenie i szerokość rynienki podnoskowej oraz stopień rozwoju wargi górnej),
3. uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN),
4. prenatalna ekspozycja na alkohol.

Natężenie ekspresji każdej cechy oceniane jest w 4-stopniowej skali Likerta (skala, zwykle 4- lub 5-punktowa, opracowana w 1932 r. przez R. Likerta, używana w metodologii badań społecznych, dzięki której można uzyskać odpowiedź dotyczącą stopnia akceptacji zjawiska, poglądu itp.), w której cyfra 1 oznacza całkowity brak cech FAS, a cyfra 4 – nasiloną obecność cech typowych dla FAS (**Rycina 1**).

Ocena neuropsychologiczna w diagnostyce FASD

Wśród czterech ocenianych obszarów w omawianym kwestionariuszu ważnym elementem procesu diagnostycznego FASD jest ocena struktury i funkcji ośrodkowego układu nerwowego, która stanowi trzecią w kolejności cyfrę w systemie kodowania zaburzeń z grupy FASD. Ranga punktowa przyznana w trzeciej kolumnie kodu 4-cyfrowego może zaważyć na ostatecznym rozpoznaniu, szczególnie w przypadku braku pełnych objawów dysmorfii twarzy czy zaburzeń wzrostu pacjenta. Dotyczy to rozpoznania podtypów ARND (ang. *alcohol-related neurodevelopmental disorder*) w kategoriach E, F,

Tabela 3. Alcohol-related neurodevelopmental disorder (ARND) wg kryterium waszyngtońskiego

E	ZNACZNIKOWA(E) ZMIANA(Y) FIZYCZNA(E)/ENCEFALOPATIA NIEPOSTĘPUJĄCA (EKSPozyCJA NA ALKOHOL), KODY:						
		3133	3233	4133	4233		
	3134	3234	4134	4234			
	3143	3243	4143	4243			
	3144	3244	4144	4244			
F	ENCEFALOPATIA NIEPOSTĘPUJĄCA (EKSPozyCJA NA ALKOHOL), KODY:						
		1133	1233	2133	2233		
		1134	1234	2134	2234		
		1143	1243	2143	2243		
		1144	1244	2144	2244		
G	ZNACZNIKOWA(E) ZMIANA(Y) FIZYCZNA(E)/ZABURZENIA NEUROBEHAWIORALNE (EKSPozyCJA NA ALKOHOL), KODY:						
		1323	2323	3123	3323	4123	4323
		1324	2324	3124	3324	4124	4324
		1423	2423	3223	3423	4223	4423
		1424	2424	3224	3424	4224	4424
H	ZABURZENIA NEUROBEHAWIORALNE (EKSPozyCJA NA ALKOHOL), KODY:						
		1123	1223	2123	2223		
		1124	1224	2124	2224		

G, H 4-stopniowego kwestionariusza FASD (**Tabela 3**). Ocena obwodu głowy, która jest mierzalną cechą dysmorfii, oraz wykonanie badania obrazowego mózgowia są obiektywnymi badaniami w procesie diagnostycznym FASD. Zdecydowanie większą trudnością jest ocena funkcji OUN w przypadku braku zmian strukturalnych mózgu. Wtedy wyznacznikiem oceny zmian OUN staje się dokładne badanie neuropsychologiczne oraz neurorozwojowe pacjenta^{13,22-25}.

Ocena centralnego układu nerwowego (CUN) w omawianym kwestionariuszu obejmuje skalę w zakresie od 1 do 4, dokumentując wzrastające prawdopodobieństwo leżące u podstaw uszkodzenia CUN, oparte na strukturalnych, neurologicznych i/lub funkcjonalnych dowodach (**Tabela 4**). Im wyższy stopień uszkodzenia w skali od 1 do 4, tym poważniejsze przesłanki lub większe prawdopodobieństwo, że występuje pierwotne uszkodzenie CUN. W przypadku objawów mierzonych według standaryzowanych narzędzi diagnostycznych przyjmuje się, że wyniki

Tabela 4. Kryteria dla czterech stopni (od 1 do 4) uszkodzenia mózgowia

4-CYFROWY STOPIEŃ DIAGNOSTYCZNY*	PRAWDOPODOBIEŃSTWO USZKODZENIA OUN	WYNIKI POTWIERDZAJĄCE
4	Poważne Nieprawidłowości strukturalne lub neurologiczne Encefalopatia niepostępująca	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mikrocefalia: wymiar potyliczno-czołowy (OFC) wynosi co najmniej 2 odchylenia standardowe poniżej normy lub ■ Istotne nieprawidłowości w strukturze mózgu o domniemanym pochodzeniu prenatalnym lub ■ Występowanie poważnych zmian neurologicznych prawdopodobnie pochodzenia prenatalnego
3	Prawdopodobne Istotne zaburzenie czynności Encefalopatia niepostępująca	<ul style="list-style-type: none"> ■ Istotne upośledzenie w co najmniej trzech obszarach funkcjonowania mózgu, m.in. postrzegania, osiągnięć, pamięci, funkcji wykonawczych, motoryki, rozwoju mowy, poziomu uwagi lub aktywności, „miękkie” oznaki neurologiczne (<i>soft signs</i>)
2	Możliwe Łagodne i umiarkowane opóźnienie lub zaburzenie czynności Zaburzenia neurobehawioralne	<ul style="list-style-type: none"> ■ Objawy opóźnienia lub zaburzenia funkcji, które sugerują uszkodzenie OUN, ale na tym etapie dane nie pozwalają na klasyfikację jako stopień 3
1	Mało prawdopodobne	<ul style="list-style-type: none"> ■ Brak obecności objawów opóźnienia lub zaburzenia czynności, które mogą wskazywać na uszkodzenie OUN

potwierdzające więcej niż dwa odchylenia poniżej normy oceniane są jako poważne, podczas gdy jedno lub dwa odchylenia poniżej normy zostaną ocenione jako łagodne do umiarkowanych. Dokładna i wszechstronna ocena pozwala na zidentyfikowanie obszarów prawidłowych, jak również o łagodnym lub istotnym upośledzeniu funkcji. Dla właściwej diagnozy potrzebna jest przede wszystkim identyfikacja obszarów wykazujących istotne deficyty, jednak aby odpowiednio zaplanować proces leczenia, należy udokumentować objawy zaobserwowane we wszystkich ocenianych obszarach, także tzw. mocne strony.

Głównym zadaniem neuropsychologa, neurologopedy i terapeuty neurorozwojowego (termin obejmujący takie specjalności jak: terapeuta integracji sensorycznej, terapeuta zajęciowy, terapeuta NDT-INPP, terapeuta NDT-Bobath itp.) oraz neurologa w diagnostyce FASD jest pomoc w ustaleniu wartości trzeciej cyfry kodu diagnostycznego, czyli określenie stanu układu nerwowego na podstawie prezentowanych funkcji.

Przewodnik 4-cyfrowego Kwestionariusza Diagnostycznego FASD rekomenduje metody psychometryczne oraz instrumenty niepsychometryczne służące do neuropsychologicznego badania rozwoju dziecka. Badający psycholog/neuropsycholog kliniczny musi posiadać doświadczenie w ocenie stopnia nasilenia tzw. miękkich objawów neurologicznych.

Rekomendowane psychologiczne metody badawcze

w 4-stopniowym Kwestionariuszu Diagnostycznym FASD to^{22,23}:

- skala inteligencji dla dzieci Wechslera (WISC-III),
- test indywidualnych osiągnięć Wechslera (WIAT-II),
- test rozwoju językowego (TOLD),
- skala rozwoju językowego u dzieci w wieku przedszkolnym (PLS-3),
- baterie D-KEFS,
- test integracji wzrokowo-motorycznej (VMI-II),
- kalifornijski test uczenia CVLT,
- ocena pamięci/uczenia się WRAML,
- skala pamięci u dzieci (CMS),
- test figury złożonej Reya,
- test sortowania kart Wisconsin (WCST),
- test rozwoju psychoneurologicznego (NEPSY),
- skala rozwoju u dzieci w wieku przedszkolnym (PLS-3),
- badanie umiejętności tworzenia narracji, badanie rozumowania na podstawie stanu umysłu,
- niepsychometryczne instrumenty badające rozwój, takie jak skala rozwoju dziecka II Bayleya.

W związku z tym, iż część rekomendowanych przez zespół prof. S. Astley metod jest w Polsce niedostępnych, neuropsycholodzy posługują się innymi narzędziami pomiaru funkcji poznawczych i wykonawczych oraz komunikacyjnych. Poniżej przedstawiono najważniejsze obszary diagnozy neuropsychologicznej, aby klinicyści mogli sprawnie dokonać wyboru spośród dostępnych narzędzi diagnostycznych.

Należy pamiętać, że u pacjentów z FASD występują

deficyty neurorozwojowe i poznawcze mające swoje źródło w uszkodzeniach struktur głębokich OUN oraz zaburzeniach neuroprzekąźnictwa, określane wspólnym terminem „zaburzenia neurobehawioralne”^{10,12,21,25,26}. Obszary, jakie należy wziąć pod uwagę w ocenie neuropsychologicznej pacjentów z podejrzeniem FASD, to:

- deficyty neurorozwojowe (rozwojowe zaburzenia odruchowości i przetwarzania sensorycznego, opóźnienie rozwoju psychoruchowego),
- deficyty poznawcze mające swoje źródło w uszkodzeniach struktur głębokich OUN oraz zaburzeniach neuroprzekąźnictwa, między innymi: deficyty rozwoju językowego (trudności w ocenie i aktywnym wykorzystaniu prozodycznych cech mowy, zaburzenia różnicowania fonemów, zaburzenia mowy czynnej w aspekcie słownikowym i gramatycznym)^{20,25}, deficyty funkcji wykonawczych oraz inne miękkie objawy neurologiczne (NSS).

Celem oceny neuropsychologicznej jest opisanie poszczególnych wymienionych wyżej obszarów^{10,12,21,25,26}. Czulość oceny jest zdecydowanie większa, jeżeli bierze się pod uwagę:

1. Deficyty rozwoju językowego:

- „prawopółkulowe” (trudności w ocenie i aktywnym wykorzystaniu prozodycznych cech mowy, np. tonu, melodii, głośności, tempa mowy; trudności z używaniem języka w skomplikowanym kontekście społecznym, kłopoty z rozumieniem metafor, pozajęzykowe trudności w porozumiewaniu się – problemy ze zrozumieniem kontekstu wypowiedzi czy ukrytych znaczeń pozawerbalnych);
- „lewopółkulowe” (szczególnie analiza i synteza fonologiczna, trudności z szybkim przetwarzaniem informacji leksykalnych, osłabiona fluencja słowna, zaburzenia mowy czynnej w aspekcie słownikowym i gramatycznym).

2. Deficyty funkcji wykonawczych:

- problemy z koncentracją;
- problemy z pamięcią krótkotrwałą;
- zaburzenia pamięci operacyjnej;
- trudności z pojęciami abstrakcyjnymi (rozumienie czasu, kalendarza, wartości pieniądza);
- trudności z myśleniem przyczynowo-skutkowym, wyobraźnią – osoby z FAS nie potrafią wyobrazić sobie tego, czego nie doświadczyli;
- kłopoty w zorganizowaniu świata, niekiedy w wykonywaniu złożonych codziennych czynności (osoby te potrzebują ciągłego przypominania, ukierunkowywania);
- trudności z uogólnianiem – brak plastyczności w procesie myślenia (przy zmianie nawet części rutyny powstaje konieczność stworzenia całkowicie nowej rutyny);

- problemy z myśleniem arytmetycznym i operjonalizacją zmiennych;
- zaburzenia zapamiętywania sekwencji motorycznych.

3. Drobne objawy neurologiczne:

- specyficzne zaburzenia umiejętności szkolnych (dysgrafia, dysleksja, dyskalkulia, dyspraksja);
- nieprawidłowości ustalania lateralizacji;
- objawy zaburzeń koordynacji ruchowej, integracji czuciowej, sekwencjonowania złożonych czynności ruchowych i odruchy pierwotne.

4. Objawy z grup klinicznych:

- ADHD/ADD;
- całościowe zaburzenia rozwoju;
- zaburzenia obsesyjno-kompulsywne;
- zaburzenia zachowania o typie opozycyjno-buntowniczym lub ciężkie zaburzenia zachowania;
- epizody depresyjne od łagodnych, przez umiarkowane, po ciężkie;
- zaburzenia afektywne;
- dekompensacje psychotyczne.

Spośród narzędzi oceny neuropsychologicznej rozwoju dziecka w Polsce najbardziej przydatne wydają się następujące metody:

1. Narzędzia psychometryczne:

- bateria IDS – skale inteligencji i rozwoju (polska normalizacja 2013; dzieci 5;0-10;11) – kompleksowe narzędzie diagnostyczne, pozwalające na wielowymiarową ocenę funkcjonowania dzieci w wieku 3-5 lat;
- skala inteligencji Wechslera dla dzieci (WISC-R) – kompleksowe narzędzie oceny funkcji poznawczych (z uwzględnieniem tzw. efektu Flynna);
- bateria IDS-P – skale inteligencji i rozwoju (polska normalizacja 2014/2015); dzieci 3;0-5;11; ukończona walidacja dla FAS i pFAS; wnioski z walidacji: ogólnie dzieci z FAS/pFAS różnią się od dzieci z populacji normalnej we wszystkich testach IDS-P oraz w zakresie wszystkich trzech rodzajów inteligencji: płynnej, skryzalizowanej i ogólnej. Największe różnice w testach między dziećmi z FAS/pFAS i grupą kontrolną zanotowano dla: percepcji wzrokowej, motoryki, kompetencji społeczno-emocjonalnych, rozumowania logiczno-matematycznego, słownika;
- skala umiejętności fonologicznych – służy do oceny umiejętności fonologicznych i metafonologicznych;
- bateria testów do diagnozy dysleksji (kl. III i IV) – testy czułe na zaburzenia przetwarzania fonologicznego;
- DMI-2 (diagnoza możliwości intelektualnych – diagnoza myślenia operacyjnego);
- TSD (test słownikowy dla dzieci) – przeznaczony jest do pomiaru zdolności werbalnych, zarówno

w zakresie rozumienia mowy, jak i jej produkowania. W efekcie badania uzyskuje się oprócz wyniku ogólnego także dwa wskaźniki szczegółowe – dotyczące mowy biernej i mowy czynnej;

- TSN (test szybkiego nazywania) – służy do oceny stopnia automatyzacji przywoływania informacji leksykalnych, angażuje pamięć operacyjną oraz zdolności do posługiwania się materiałem słownym, a także dostarcza miary ogólnego tempa przetwarzania informacji;
- DUM (diagnozowanie uszkodzeń mózgu) – służy do oceny zaburzeń pamięci w czasie uczenia się na materiale figuralnym;
- neutralny kulturowo test inteligencji Cattella, wersja CTF 1R, 20R – test przeznaczony do pomiaru inteligencji ogólnej rozumianej jako inteligencja płynna;
- test uczenia się słuchowego – pozwalający na kompleksową ocenę procesu uczenia słuchowego;
- skala rozwoju dziecka II Bayleya;
- DSR – dziecięca skala rozwojowa – służy do diagnozowania aktualnego poziomu rozwoju psychoruchowego dziecka od 2 miesięcy do 3 lat.

2. Niepsychometryczne narzędzia oceny stosowane przez terapeutów neurorozwojowych: kliniczna ocena przetwarzania sensorycznego, kliniczne oceny rozwoju psychoruchowego, próby naśladownictwa, koordynacji, sekwencyjności, motoryki dużej i małej, diadochokinezy, równowagi statycznej i dynamicznej, czucia powierzchniowego i kinestezji^{22,23}.

W Polsce brakuje opracowanego standardu diagnozy neuropsychologicznej i neurorozwojowej w FASD. Specjaliści często stosują narzędzia o niskiej czułości diagnostycznej bądź oceniają wybrane funkcje, nie uwzględniając wszystkich aspektów rozwoju: funkcji językowych, funkcji wykonawczych, myślenia operacyjnego, funkcji percepcyjno-motorycznych, funkcji sensomotorycznych^{12,16,18,21,23}.

W przypadku niemowląt i małych dzieci dużą trudnością jest brak walidacji dla FASD podstawowych narzędzi diagnozy rozwoju psychoruchowego małego dziecka. Stosowanie standardowych narzędzi w przypadku dzieci z FASD wymaga dużej wiedzy klinicznej i uważnej oceny jakościowej, a także znajomości potencjalnych uszkodzeń/dysfunkcji ze strony OUN. Problemem jest także niedocenianie wagi zaburzenia, jakim jest FASD – traktowanie go wyłącznie jako „opóźnienie” bądź „nieharmonijny rozwój”, a nie jako niepełnosprawność o poważnych implikacjach na przyszłość²⁷.

Jeśli chodzi o dzieci w wieku 3-5 lat, to trudności diagnostyczne wynikają między innymi z braku narzędzia do całościowej oceny poziomu intelektual-

nego i poszczególnych funkcji poznawczych, niedoceniania przez specjalistów wagi problemu, a także nieumiejętności klinicznego wykorzystania dostępnych narzędzi diagnozy²³.

W przypadku dzieci starszych istotnym problemem jest przecenianie znaczenia liczbowego wyniku IQ. Największe trudności z funkcjonowaniem mają dzieci z tzw. pogranicza normy (iloraz inteligencji na poziomie 70-79), ponieważ są traktowane jak dzieci w normie intelektualnej, podczas gdy funkcjonują na ogół jak dzieci z niepełnosprawnością intelektualną w stopniu lekkim. Ponadto przy stosowaniu najpopularniejszego w Polsce testu inteligencji WISC-R i interpretacji jego wyników wielu diagnostów pomija tzw. efekt Flynna (starzenia się norm), który z dużą ostrożnością każe podchodzić do otrzymanych wyników IQ (www.ptp.org.pl) i traktować je jako niższe o 7-9 punktów ilorazu inteligencji. Specjaliści często pomijają także fakt, iż największym problemem osób z FASD nie jest niski poziom intelektualny, ale osłabione funkcje wykonawcze (nadzorcze), które nie poprawiają się u dziecka z FASD wraz z wiekiem; diagnostom brakuje umiejętności klinicznego wykorzystania dostępnych narzędzi diagnozy psychologicznej/neuropsychologicznej i doboru wystarczająco czułych prób^{14,16,23,28}.

Celem dalszych badań powinno być zatem wyznaczenie złotego standardu narzędzi diagnozy neuropsychologicznej.

Podsumowanie

1. Neuropsycholog jest integralną częścią zespołu diagnostycznego FASD.
2. W diagnostyce FASD rekomenduje się stosowanie znormalizowanego narzędzia badawczego, jakim jest 4-cyfrowy Kwestionariusz Diagnostyczny FASD.
3. W przypadku niepełnoobjawowego FASD (np. brak typowych cech dysmorfii twarzy, brak zaburzeń wzrastania czy małowłowia) postawienie ostatecznego rozpoznania zależy od doświadczenia klinicznego neuropsychologa.
4. Właściwe rozpoznanie FASD umożliwia skonstruowanie odpowiedniego programu interwencji: rehabilitacja i terapia sensomotoryczna małego dziecka, programy terapeutyczno-edukacyjne dla dzieci przedszkolnych, programy terapeutyczne i dostosowanie wymagań edukacyjnych dla dzieci szkolnych.

dr hab. n. med. Robert Śmigiel, prof. nadzw.

✉ Katedra Genetyki Uniwersytetu Medycznego
50-368, Wrocław, ul. Marcinkowskiego 1

robert.smigiel@umed.wroc.pl

Autorstwo manuskryptu:

Iwona Palicka – opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, analiza i interpretacja danych, napisanie artykułu,
Robert Śmigiel – opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, napisanie artykułu, merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu,
Karolina Pesz – merytoryczna recenzja artykułu,
Małgorzata Janas-Kozik – merytoryczna recenzja artykułu,
Małgorzata Klecka – merytoryczna recenzja artykułu.

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP i wsp. Les enfants des parents alcooliques: anomalies observees apropos de 127 cas. *Ouest Medical* 1968;21:476-482.
- ² Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP i wsp. Children of alcoholic parents – observed anomalies: discussion of 127 cases. *Ther Drug Monit* 2003;25:132-136.
- ³ Jones KL, Smith DW, Ulleland CN i wsp. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic women. *Lancet* 1973;1:1267-1271.
- ⁴ Moore ES, Ward RE, Wetherill LF i wsp. CIFASD. Unique facial features distinguish fetal alcohol syndrome patients and controls in diverse ethnic populations. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1707-17135.
- ⁵ Moore ES, Ward RE, Jamison PL i wsp. The subtle facial signs of prenatal exposure to alcohol: an anthropometric approach. *J Pediatr* 2001;139:215-219.
- ⁶ Klecka M, Janas-Kozik M. *Dziecko z FASD. Rozpoznanie różnicowe i podstawy terapii*. Warszawa, PARPA 2009.
- ⁷ Banach M (red.). *Alkoholowy Zespół Płodowy*. Kraków, WAM 2011.
- ⁸ Nunez SC, Roussotte F, Sowell ER. Focus on: structural and functional brain abnormalities in fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol research and health*. 2011;34:121-131.
- ⁹ Klecka M. Organiczne uszkodzenia mózgu u dzieci wywołane prenatalnym działaniem alkoholu. Objawy i wczesne rozpoznawanie alkoholowego zespołu płodowego FAS. *Bliziej Przedszkola* 2004;4:31.
- ¹⁰ Klecka M. *FAScynujące dzieci*. Kraków, Wydawnictwo Św. Stanisława BM Archidiecezji Krakowskiej 2007.
- ¹¹ Astley SJ, Aylward E, Brooks A i wsp. Associations between brain structure, chemistry, and function as assessed by MRI, MRS, fMRI, and neuropsychological testing among children with fetal alcohol spectrum disorders (FASD). *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 2006;30:229A.
- ¹² Pawłowska-Jaroń H. *Postnatalny rozwój dziecka warunkowany teratogennym działaniem alkoholu*. W: Michalik M. (red.). *Diagnoza różnicowa zaburzeń komunikacji językowej*. Kraków, Nowa Logopedia 2012;3:217-230.
- ¹³ Mattson SN, Crocker N, Nguyen TT. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Neuropsychological and Behavioral Features. *Neuropsychol Rev* 2011;21:81-101.
- ¹⁴ Pawłowska-Jaroń H. *Dziecko z FASD. Jak rozpoznać i pomóc. Przegląd metod terapeutycznych dla pedagogów i logopedów*. Kraków, Wydawnictwo Edukacyjne 2010.
- ¹⁵ Miller AR. Diagnostic nomenclature for foetal alcohol spectrum disorders: the continuing challenge of causality. *Child Care Health Dev* 2013;39:810-815.
- ¹⁶ Szczupał B. Dziecko z FASD – problemy diagnostyczne oraz wybrane strategie i metody pracy. *Rozprawy Społeczne* 2013;1:79-87.
- ¹⁷ Aase JM, Jones KL, Clarren SK. Do we need the term 'FAE'? *Pediatrics* 1995;3:428-430.
- ¹⁸ Kądziałowa D. *Rozwój metody studium przypadku w neuropsychologii*. W: Herzyk A, Daniluk B. (red.). *Jakościowy opis w neuropsychologii klinicznej*. Lublin, Wyd. UMCS 2002.

**DO ZAPAMIĘTANIA**

- Częstość występowania chorób ze spektrum FASD w Europie została oceniona na 0,08 do 1,0 na 1000 żywo urodzonych.
- Głównymi objawami FASD są cechy dysmorfii twarzy, dłoni, klatki piersiowej i skóry, wady narządów wewnętrznych i układu szkieletowego, prenatalne i postnatalne zaburzenia wzrastania, opóźnienie w rozwoju psychoruchowym i intelektualnym oraz zaburzenia rozwoju neurobehawioralnego.
- Zaburzenia rozwoju mózgu u osób z FASD obejmują zmiany neurochemiczne i funkcjonalne mózgu.
- Ocena struktury i funkcji ośrodkowego układu nerwowego może zaważyć na ostatecznej diagnozie, szczególnie w przypadku braku pełnych objawów dysmorfii twarzy czy zaburzeń wzrostu pacjenta.
- 4-cyfrowy Kwestionariusz Diagnostyczny FASD stanowi spójne i znormalizowane narzędzie do diagnozowania zaburzeń rozwojowych związanych z prenatalną ekspozycją na alkohol.
- Neuropsycholog jest integralną częścią zespołu diagnostycznego FASD.
- Rozpoznanie FASD umożliwia skonstruowanie odpowiedniego programu interwencji oraz programów terapeutyczno-edukacyjnych dla dzieci młodszych, starszych i dorosłych.

- ¹⁹ Baron IS. *Neuropsychological Evaluation of the Child*. Oxford University Press 2003.
- ²⁰ Reed J, Warner-Rogers J. *Child Neuropsychology: Concepts, Theory, and Practice*. John Wiley & Sons 2011.
- ²¹ Klecka M, Janas-Kozik M, Krupka-Matuszczyk I. *Rozwój diagnostyki poalkoholowego spektrum zaburzeń rozwojowych – przegląd narzędzi diagnostycznych*. *Psychiatria i Psychologia Kliniczna* 2010;10:298-302.
- ²² Astley SJ. *Diagnostic Guide for Fetal Alcohol Spectrum Disorders: The 4-Digit Diagnostic Code, 3rd edition*. Seattle, University of Washington Publication Services 2004.
- ²³ Klecka M. *Walidacja polskiej wersji skali obrazkowej do oceny cech dysmorficznych charakterystycznych dla zaburzeń rozwojowych wywołanych alkoholem*. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny 2012.
- ²⁴ Streissguth AP, O'Malley K. Neuropsychiatric implications and long-term consequences of fetal alcohol spectrum disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5:177-190.
- ²⁵ Pawłowska-Jaroń H. *Sfery zaburzonego rozwoju u dzieci z FASD*. W: Michalik M (red.). *Biologiczne uwarunkowania rozwoju i zaburzeń mowy*. Kraków, Nowa Logopedia 2011;2:123-139.
- ²⁶ Streissguth A, Barr H, Kogan H i wsp. Understanding the Occurrence of Secondary Disabilities in Clients with Fetal Alcohol Syndrome (FAS) and Fetal Alcohol Effects (FAE). Final Report to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Washington 1996.
- ²⁷ Rangmar J, Hjern A, Vinnerljung B i wsp. Psychosocial outcomes of fetal alcohol syndrome in adulthood. *Pediatrics* 2015;135:52-58.
- ²⁸ Komorowska M. Potrzeby edukacyjne dzieci z FASD. *Remedium* 2007;9:24-25.