

Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum

Wydział Lekarski

Lek. med. Monika Nardzewska-Szczepanik

Ocena zmian strukturalnych ciała modelowego w badaniu rezonansu magnetycznego u dzieci eksponowanych na alkohol w życiu płodowym

Praca doktorska wykonana w Katedrze Radiologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Promotor prof. dr hab. n. med. Andrzej Urbanik

Kraków 2013

Pragnę serdecznie podziękować Panu prof. dr hab. Andrzejowi Urbanikowi za ogromną pomoc, zachętę i wsparcie w trakcie realizacji tej pracy.

Dziękuję również Pani mgr Teresie Jadczyk-Szumilo za cenne wskazówki i wprowadzenie w tajniki badań psychologicznych oraz udostępnienie materiałów.

Paniom mgr Paulinie Karcz i mgr Justynie Kozub za pomoc w realizacji badań i gromadzeniu materiału.

Dziękuję również wszystkim Koleżankom i Kolegom z Zakładu Diagnostyki Obrazowej Szpitala Uniwersyteckiego, szczególnie z Pracowni Rezonansu Magnetycznego, których życzliwość ułatwiła mi realizację doktoratu.

Mojej Rodzinie za życzliwość, wyrozumiałość i stworzenie twórczej atmosfery.

Pracę tę dedykuję wszystkim dzieciom, którym jest trudno.

Spis skrótów

ADC – *apparent diffusion coefficient* – widoczny współczynnik dyfuzji

ARND – *Alcohol Related Neurodevelopmental Disorders* – neurorozwojowe zaburzenia zależne od alkoholu

BOLD – *blood oxygenation level dependent* – zależny od poziomu natlenowania krwi

CSI – *chemical shift imaging* – metoda przesunięcia chemicznego

DTI – *diffusion tensor imaging* – obrazowanie tensora dyfuzji

DWI – *diffusion weighted imaging* – obrazowanie dyfuzyjne

FAS – *fetal alcohol syndrome* – płodowy zespół alkoholowy

FASD – *fetal alcohol spectrum disorders* – zespół zaburzeń spowodowanych narażeniem na alkohol w życiu płodowym

FID – *free induction decay* – sygnał zaniku swobodnej precesji

Flu15 – wskaźnik oznaczający wynik testu fluencji po 15s

Flu60 – wskaźnik oznaczający wynik testu fluencji po 60s

fMRI – *functional magnetic resonance imaging* – czynnościowe obrazowanie rezonansu magnetycznego

HMRS – *hydrogen magnetic resonance spectroscopy* – spektroskopia wodorowa rezonansu magnetycznego

ILF – *initial letter fluency* – fluencja pierwszej litery

IQ – *intelligence quotient* – iloraz inteligencji

MR – *magnetic resonance* – rezonans magnetyczny

MRS – *magnetic resonance spectroscopy* – spektroskopia rezonansu magnetycznego

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PD – *proton density* – gęstość protonowa

PE – prozodia emocjonalna

pFAS – *partial fetal alcohol syndrome* – częściowy alkoholowy zespół płodowy

PJ – prozodia językowa

RHLB – *Right Hemisphere Language Battery* – bateria testów badających uszkodzenia prawej półkuli mózgu

ROI – *region of interest* – obszar zainteresowania

SCF – *semantic category fluency* – fluencja kategorii semantycznych

SVS – *single voxel spectroscopy* – spektroskopia pojedynczego woksela

TE – *time to echo* – czas echa

TK – tomografia komputerowa

TR – *time of repetition* – czas powtórzeń

USG – ultrasonografia

WISC-R – skala inteligencji Wechslera dla dzieci

Spis treści

1. WSTĘP	5
1.1 Wpływ alkoholu na rozwijający się płód	6
1.2 Płodowy zespół alkoholowy	7
1.3 Badania obrazowe ośrodkowego układu nerwowego u dzieci	11
1.4 Zastosowanie MR w diagnostyce FAS/FASD	19
1.5 Testy psychologiczne stosowane w diagnostyce FAS/FASD	21
1.6 Badania morfometryczne	23
2. CELE PRACY	25
3. MATERIAŁ I METODA	26
3.1 Opis grupy badanej	26
3.2 Opis grupy kontrolnej	27
3.3 Badanie obrazowe MR	28
3.4 Protokół badania obrazowego MR	29
3.5 Pomiary	29
3.6 Obrazowanie dyfuzyjne DWI	32
3.7 Testy psychologiczne	32
3.8 Metody statystyczne	35
4. WYNIKI	36
4.1 Ocena morfologii mózgowia pod kątem występowania zmian patologicznych, anomalii i wariantów rozwojowych	36
4.2 Ocena ciała modelowego	37
4.2.1. Pomiary ciała modelowego w grupie FASD i grupie kontrolnej	37
4.2.2 Pomiary ciała modelowego w podgrupach ARND, pFAS i ARND	41
4.3 Ocena parametrów DWI	48
4.3.1 Ocena intensywności sygnału DWI	48
4.3.2 Analiza wartości widocznego współczynnika dyfuzji (ADC)	52
4.4 Wyniki testów psychologicznych	52
4.4.1 Współczynnik inteligencji IQ	53
4.4.1.1 Powiązania współczynnika IQ z pomiarami ciała modelowego	53
4.4.2 Testy fluencji i prozodii	55
4.4.2.1 Powiązania wskaźników testów fluencji i prozodii do wartości pomiarów ciała modelowego	56
5. DYSKUSJA	58
5.1 Ocena morfologiczna mózgowia	58
5.2 Ocena ciała modelowego	60
5.3 Obrazowanie dyfuzyjne	64
5.4 Testy psychologiczne	67
5.5 Podsumowanie	71
6. WNIOSKI	73
7. STRESZCZENIE	74
8. SUMMARY	77
9. PIŚMIENNICTWO	79

1. WSTĘP

Alkohol jest używką, która towarzyszy człowiekowi od zarania dziejów. Jego negatywne działanie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) znane jest od dawna.

Już w Starym Testamencie Anioł Pana przestrzegał przyszłą matkę Samsona: „Otoś teraz bezpłodna i nie rodziłaś, ale poczniesz i porodzisz syna. Lecz odtąd strzeż się: nie pij wina ani sycery i nie jedz nic nieczystego” [1]. Świadczy to o intuicyjnej, czy też empirycznej wiedzy o wpływie spożywanych produktów na rozwój płodu, z drugiej jednak strony przez bardzo długi okres czasu nie zdawano sobie sprawy z rzeczywistego szkodliwego wpływu na rozwój OUN u płodu. Co więcej, przez całe wieki lekarze zalecali ciężarnym kobietom regularne spożywanie czerwonego wina jako swego rodzaju leku przeciw „ciążowej” anemii. Problem negatywnego wpływu alkoholu na płód został dostrzeżony, kiedy kobiety wraz z emancypacją zaczęły spożywać więcej alkoholu. Zjawisko to nabrało charakteru wręcz społecznego problemu w ostatnich dekadach XX wieku, w wyniku dużych zmian socjologicznych. Wtedy to rozpoczęto badania nad tym zjawiskiem i jego skutkami dla urodzonych przez pijące matki dzieci doprowadzając do zdefiniowania nowego zespołu chorobowego określanego jako płodowy zespół alkoholowy (z ang. *Fetal Alcohol Syndrome* – FAS) [2].

Skutki działania alkoholu na rozwijający się organizm są różnorodne, występują w różnym nasileniu i nie zawsze objawiają się pełnym zespołem FAS. Dlatego w 2000 roku O'Malley i Streissugth [3] wprowadzili określenie FASD – *Fetal Alcohol Spectrum Disorders*, które opisuje różne zaburzenia powstające w wyniku narażenia płodu na alkohol, których konsekwencje trwają i mają wpływ na całe życie.

Wprowadzenie do diagnostyki obrazowej nowych technik jak tomografia komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (MR), pozwoliło uzyskać przyżyciowe obrazy mózgowia i potwierdzić szczególnie niekorzystny wpływ alkoholu na OUN płodu. Włączono te techniki do badań nad FAS. Jak dotąd w Polsce problem FAS jest zbyt mało zbadany, a w zakresie diagnostyki obrazowej brak jest publikacji specjalistycznych. Niniejsza praca ma na celu wypełnienie tej luki.

1.1 Wpływ alkoholu na rozwijający się płód

Po raz pierwszy dokładny opis skutków wpływu alkoholu na płód opisał Paul Lemoine w 1968r w analizie 127 przypadków dzieci urodzonych przez matki alkoholiczki [4]. Jako charakterystyczne cechy występujące wśród badanej grupy uznał:

1. niedorozwój psychofizyczny
2. małowłowie
3. niską wagę urodzeniową
4. dysmorfie twarzy – płaskie czoło, mały, zadarty nos, wąska górna warga, płaskie policzki, małożuchwie, deformacje uszu
5. wrodzone wady rozwojowe – rozszczep podniebienia, wady w budowie ucha, wady serca, wady naczyńniowe.

Dalsze badania wykazały, że alkohol jako substancja małowcząsteczkowa przechodzi przez łożysko i już po 2 godzinach od spożycia, jego stężenie we krwi płodu jest takie samo jak we krwi matki [5].

Stwierdzono również, że alkohol działa uszkadzająco na rozwijający się mózg poprzez [6]:

- zaburzenie prawidłowego procesu namnażania komórek nerwowych
- zwiększone wytwarzanie wolnych rodników powodujących uszkodzenie komórek
- zmiany zdolności komórek do reagowania na czynniki regulujące wzrost i podział komórkowy
- uszkodzenie rozwoju i funkcji astrocytów – zaburzenie migracji neuronalnej
- zaburzenia adhezji komórek
- zaburzenia kształtowania się aksonów
- zmiany integralności błon komórkowych
- zmiany szlaków biochemicznych i impulsów elektrycznych
- zmiany regulacji poziomu wapnia w komórkach
- zmiany ekspresji genów.

Wpływ alkoholu na rozwijający się płód zależy od ilości spożywanego alkoholu, częstości picia w ciąży i modelu picia (jednorazowe, ciągle w małych dawkach, sporadyczne upijanie się), ale zawsze jest niekorzystny dla rozwijającego się organizmu. Ciężkie uszkodzenie poalkoholowe płodu powoduje jego obumarcie, a najczęstsze zmiany w OUN stwierdzane sekcyjnie to zmniejszenie całkowitej wielkości mózgu, zmniejszenie ilości zakrętów kory mózgowej, zmniejszenie objętości jąder podkorowych, zmniejszenie rozmiarów mózdzku i agenezja ciała modzełowatego [7, 8].

Specyficzne skutki picia alkoholu zależą także od okresu ciąży [9, 10, 11] i tak:

- w pierwszym trymestrze dochodzi do uszkodzenia mózgu, zaburzeń migracji komórek, powstania deformacji twarzy, uszkodzeń ważnych organów jak wątroba, serce, a także może doprowadzić do poronienia
- w drugim trymestrze dominują dysmorfie twarzy i uszkodzenia OUN, może również dojść do poronienia
- w trzecim trymestrze pogłębiają się wcześniej powstałe uszkodzenia OUN, opóźnia się przyrost wagi płodu, wzrasta zagrożenie przedwczesnym porodem.

1.2 Płodowy zespół alkoholowy

Na podstawie uzyskanych jednoznacznych wyników zespół kierowany przez Smitha i Jonesa w 1973 r. w Seattle formalnie zdefiniował nowy zespół chorobowy nazwany *Fetal Alcohol Syndrome* – FAS czyli płodowy zespół alkoholowy [2].

Płodowy zespół alkoholowy FAS – *Fetal Alcohol Syndrome*, jest rozpoznaniem klinicznym, zaburzeń związanych z ekspozycją płodu na alkohol w czasie ciąży i wymaga spełnienia określonych kryteriów, takich jak:

1. Dysmorfie twarzy

- spłaszczona rynienka podnosowa
- zwężenie/brak czerwieni wargowej
- wąskie szpary powiekowe

2. Niedobór wzrostu i/lub wagi ciała poniżej 10 percentyla, stwierdzone pre – lub postnatalnie

3. Zaburzenia OUN

- strukturalne
- zmniejszenie obwodu głowy poniżej 10 percentyla
- klinicznie znaczące zaburzenia budowy OUN stwierdzone w metodach obrazowych
- neurologiczne
- neurologiczne zaburzenia niebędące wynikiem urazu okołoporodowego lub gorączki, lub inne nieznaczące objawy neurologiczne
- funkcjonalne zachowania poniżej oczekiwanych w stosunku do wieku, poziomu wykształcenia i okoliczności
- ogólne poznawcze i intelektualne deficyty w wielu dziedzinach lub znaczne opóźnienie rozwoju u młodszych dzieci – poniżej 3 percentyla

lub

– deficyty funkcjonalne takie jak:

- poznawcze i rozwojowe deficyty i zaburzenia
- deficyt funkcji wykonawczych
- opóźnienie motoryczne
- problemy z uwagą lub nadaktywność
- zaburzone zachowania społeczne
- inne, jak zaburzenia pamięci, problemy z praktycznym używaniem języka, zaburzenia odbioru i przetwarzania bodźców, etc.

Do postawienia rozpoznania FAS muszą być spełnione następujące kryteria:

1. Udokumentowane wszystkie trzy dysmorfie twarzy – spłaszczona rynienka podnosowa, zwężona czerwień wargowa, wąskie szpary powiekowe
2. Udokumentowany niedobór wzrostu
3. Udokumentowane zaburzenia OUN
4. Potwierdzona ekspozycja na alkohol w okresie ciąży

W 1998r Instytut Medycyny USA wyodrębnił trzy jednostki chorobowe związane z ekspozycją płodu na alkohol: ARND, pFAS i FAS [12].

ARND – *Alcohol Related Neurodevelopmental Disorder* – neurorozwojowe zaburzenia zależne od alkoholu. Diagnozowane są wówczas, kiedy dziecko wykazuje trudności w funkcjonowaniu zależne od sprawności OUN, a wywiad jest dodatni w kierunku spożywania alkoholu przez matkę w trakcie ciąży. Dzieci z ARND nie muszą mieć żadnych dysmorfii charakterystycznych dla FAS czy pFAS.

Częściowy FAS (partial FAS, pFAS) – diagnozowany jest wówczas, gdy dziecko przejawia niektóre z dysmorfii – mniej niż trzy z pierwszorzędowych i ma trudności rozwojowe i funkcjonalne.

FAS – Fetal Alcohol Syndrome – alkoholowy zespół płodowy. To najcięższe zaburzenie poalkoholowe o numerze statystycznym Q.86.0 – opisane powyżej.

W 2000 roku O'Malley i Streissugth [3] wprowadzili jeszcze jedno określenie: FASD – Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Jest to termin opisujący różne zaburzenia powstające w wyniku narażenia płodu na alkohol – fizyczne, psychiczne, zaburzenia zachowania lub trudności w nauce. FASD nie stanowi rozpoznania klinicznego, ale określa szerokie spektrum skutków spożywania alkoholu przez ciężarną kobietę.

Nie wszystkie dzieci narażone w okresie prenatalnym na działanie alkoholu spełniają ostre kryteria rozpoznania FAS.

U części dzieci narażonych w życiu płodowym na wpływ alkoholu początkowo rozwój przebiega prawidłowo, dopiero z czasem pojawiają się zaburzenia zachowania, trudności w koncentracji, trudności w nauce, podatność na uzależnienia, w tym na uzależnienie od alkoholu. Często powoduje to konflikty z prawem. Trudności rozwojowe dzieci z rozpoznaniem FAS lub FASD wiążą się bezpośrednio uszkodzeniem OUN i są to zaburzenia pierwotne. Natomiast zaburzenia zachowania i zaburzenia społeczne są zaburzeniami wtórnymi, które mogą wystąpić w różnym nasileniu, w zależności od uwarunkowań środowiskowych, z których jednym z najważniejszych jest stosunek opiekunów do dziecka. Nieuświadomienie obiektywnych trudności spowodowanych uszkodzeniem OUN i traktowanie dziecka jako zdrowego oraz wymaganie od niego prawidłowego funkcjonowania powoduje pojawienie się zaburzeń wtórnych. Dlatego istotne jest obiektywne rozpoznanie FAS lub FASD i adekwatne postępowanie z tymi dziećmi.

Częstość występowania FAS szacuje się na ok. 3/1000 żywych urodzeń w USA, we Francji ok. 4.8 /1000, w RPA ok. 40/1000 [13, 14, 15]. Nie ma w chwili obecnej danych epidemiologicznych jak często w Polsce rodzą się dzieci z tymi zaburzeniami. Jednak z całą pewnością problem ten istnieje, chociaż rzadko jest właściwie rozpoznawany. Z nielicznych przeprowadzonych w Polsce badań dotyczących spożywania alkoholu w czasie ciąży wynika, że co trzecia kobieta spożywała alkohol w ciąży. Z szacunkowych danych wynika, że liczba dzieci rodzących się zespołem FAS jest podobna jak w innych krajach europejskich i wynosi ok. 3/1000 żywych urodzeń (szacunkowe dane na podstawie ankiet dla potrzeb kampanii PARPA :” Ciąża bez alkoholu). Ocenia się także, że liczba dzieci, które mają wybiórcze zaburzenia spowodowane ekspozycją na alkohol w życiu płodowym może być dziesięciokrotnie wyższa niż pełnoobjawowy FAS.

W Polsce dotychczas przeprowadzono następujące badania:

1. Badanie pod kierunkiem prof. Tomasza Niemca i dr Piotra Raczyńskiego w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie [16], w którym analizowano próbki moczu kobiet ciężarnych, przynoszone na rutynowe badania. Poszukiwano produktów metabolizmu alkoholu w moczu. Co trzecia próbka wskazywała, że kobieta spożywała alkohol.
2. Badanie ankietowe, realizowane na zlecenie Państwowej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych w Warszawie (PARPA) [17, 18]. Badanie wykonano w Sopotckiej Pracowni Badań Społecznych w roku 2005 (PARPA, 2005). Badania przeprowadzono na reprezentatywnej grupie 1038 Polek w wieku prokreacyjnym od 18 do 40 lat. W ankiecie pytano kobiety czy piły alkohol w czasie ciąży. Odpowiedź twierdzącą podała co trzecia

pytana kobieta. Badanie wykazało też, że najczęściej spożywały alkohol w okresie ciąży kobiety z wykształceniem średnim, najrzadziej z wykształceniem podstawowym. Na spożywanie alkoholu podczas ciąży mają także wpływ inne zmienne takie jak: miejsce zamieszkania czy przekonania religijne. Zdecydowanie postawę abstynencji podczas ciąży deklarowały kobiety wierzące, mieszkanki małych miast i wsi. Osoby deklarujące się jako wierzące i praktykujące w zdecydowanie mniejszym stopniu (12%) niż osoby niewierzące lub wierzące, ale niepraktykujące (31%) spożywały alkohol w czasie ciąży. Kobiety dobrze wykształcone mieszkające w dużych miastach częściej niż inne respondenci deklarowały spożywanie alkoholu podczas ciąży.

3. Najbardziej aktualne dane dotyczące zachowań zdrowotnych kobiet w ciąży uwzględniające spożycie alkoholu zawiera ekspertyza oparta na wynikach ogólnopolskich badań ankietowych z 2009 roku. Badania te przeprowadzone zostały z inicjatywy Głównego Inspektora Sanitarnego w 328 oddziałach położniczych w Polsce [19]. Przeprowadzono je w całej Polsce w dniach od 22 do 26 czerwca 2009 roku. Osobami badanymi były kobiety mieszkające na terenie Rzeczypospolitej Polskiej przebywające zaraz po porodzie wraz z noworodkami w jednostkach szpitalnych (oddziały położnicze). Badaniu poddano wszystkie kobiety, które w dniach realizacji badania przebywały w szpitalnych oddziałach położniczych.

Badaniu ankietowemu poddany został też personel medyczny (lekarze prowadzący, położne, pielęgniarki) pełniący opiekę nad pacjentkami i ich dziećmi.

Abstynencję alkoholową w ciągu ostatniego roku przed badaniem deklarowała blisko połowa pytanych, natomiast do spożywania alkoholu przyznało się 48% ankietowanych.

Większość kobiet piła alkohol raz miesiącu lub rzadziej. Częste spożywanie alkoholu – kilka razy w tygodniu – zadeklarowało 3% pijących.

Najczęściej spożywane były napoje niskoprocentowe w niewielkiej ilości.

29% kobiet nie zachowujących abstynencji alkoholowej w ciągu ostatniego roku, spożywało alkohol będąc w już ciąży, z czego ponad połowa była tego świadoma. Część z nich przyznawała się do picia jednorazowo porcji powyżej 40 g etanolu.

Województwo małopolskie należy do regionów, gdzie takie zachowania były notowane ze zwiększoną częstością.

Tylko 5,5% respondentek twierdziło, że nie miało świadomości szkodliwego wpływu alkoholu na rozwijający się płód.

Paradoksalnie kobiety z wyższym wykształceniem, z dużych miast mając wysoką świadomość szkodliwości alkoholu, spożywały go więcej i częściej, również w okresie ciąży, niż gorzej wykształcone mieszkanki małych miejscowości.

Jednocześnie analiza stanu zdrowia noworodków wykazała zwiększoną częstość występowania różnych problemów zdrowotnych u dzieci, których matki piły w ciąży alkohol, zwłaszcza w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Interesujące badanie przeprowadziła w roku 2005 Pracownia Badań IPSOS na zlecenie Fundacji „Rodzić po ludzku” [17]. Objęło ono reprezentatywną losowo-kwotową próbę 1000 Polaków w wieku 15 i więcej lat. Badania ujawniły, że Polacy mają świadomość, że alkohol w ciąży szkodzi, jednak są również przekonani, że niewielkie dawki alkoholu np. czerwone wino mogą być korzystne dla dziecka i jego matki. Aż 31,7% badanych spotkała się z opinią, że kobieta w ciąży powinna spożywać regularnie niewielkie ilości czerwonego wina.

1.3 Badania obrazowe ośrodkowego układu nerwowego u dzieci

W celu rozpoznania uszkodzenia OUN na poziomie strukturalnym u dzieci z FAS/FASD można wykonywać badania ultrasonograficzne, tomografię komputerową i rezonans magnetyczny.

Badanie ultrasonograficzne wykonywane przezciężniaczkowo, jest metodą prostą, powtarzalną i nieobciążającą noworodka. Wykonywane jest rutynowo u wcześniaków i dzieci z niską wagą urodzeniową, a w przypadku objawów neurologicznych również u dzieci donoszonych, z prawidłową wagą urodzeniową. Ponieważ narażenie na alkohol w życiu płodowym wiąże się często z porodem przedwczesnym lub niską wagą urodzeniową, to dzieci te poddawane są standartowo badaniom USG mózgu. Może ono wykazać szereg zmian jak: torbiele przegrody przeźroczystej, asymetrię komór bocznych, agenezję ciała modzelowatego, krwawienie śródczaszkowe, czy poszerzenie płynowych przestrzeni przymózgowych. Zmiany te jednak nie są charakterystyczne dla FAS/FASD. Badanie ultrasonograficzne mózgowia ponadto możliwe jest jedynie do czasu zarośnięcia ciemiączka, co ogranicza jego zastosowanie – jest niemożliwe do wykonania u dzieci w wieku poniemowlęcym.

Tomografia komputerowa (TK) była pierwszą metodą diagnostyczną umożliwiającą bezpośrednie obrazowanie mózgowia. Obecnie jest metodą łatwo dostępną i stosunkowo tanią, wykorzystującą promieniowanie rentgenowskie. W związku z potencjalną szkodliwością promieniowania jonizującego, szczególnie na rozwijający się organizm, metodę tę wykorzystuje się do badania dzieci w przypadku istotnych wskazań. Badając metodą tomografii komputero-

wej uzyskuje się obrazy mózgowia w płaszczyźnie poprzecznej i wtórnie opracowując uzyskane dane tworzy się rekonstrukcje w dowolnych płaszczyznach. Przy wtórnym przekształceniu (rekonstrukcji) obraz traci na ostrości i rozdzielczości. Zaletą tomografii komputerowej jest bardzo krótki czas akwizycji danych, od kilkunastu do kilkudziesięciu sekund. Tomografia komputerowa mózgowia jest badaniem pierwszego rzutu w przypadku urazów głowy, pozwalając na szybką ocenę zarówno urazów mózgowia jak i struktur kostnych. Badania z dożylnym podaniem środka kontrastowego pozwalają również na dobrą ocenę zmian rozrostowych w obrębie czaszki oraz ocenę naczyń mózgowych czy perfuzji.

Rezonans magnetyczny (MR) wykorzystuje własności magnetyczne jąder wodoru, którego naturalna częstość występowania (abudancja) jest najwyższa w organizmie.

Badania naukowe nad właściwościami jąder atomowych zaowocowały odkryciem zjawiska rezonansu magnetycznego. Przyczyniły się do tego między innymi badania właściwości magnetycznych jąder atomowych, prowadzone w latach 40 ubiegłego wieku przez Isidora Isaaca Rabi, który w 1944 roku otrzymał za nie Nagrodę Nobla w dziedzinie fizyki. Warto przy okazji wspomnieć, że uczony ten urodził się w Polsce, w Rymanowie. Zjawisko rezonansu magnetycznego zostało odkryte w 1946 roku przez niezależnie pracujące zespoły Felixa Blocha i Edwarda M. Purcella. Uczni ci za to odkrycie uhonorowani zostali Nagrodą Nobla w 1953 roku. Pierwsze obrazy ludzkiego ciała – przekroje nadgarstka – uzyskano w 1977 roku. Dalsze badania nad wykorzystaniem zjawiska rezonansu magnetycznego zaowocowały Nagrodą Nobla dla Richarda R. Ernsta w 1991 roku. z chemii, za rozwój metodologii spektroskopii rezonansu magnetycznego wysokiej rozdzielczości oraz w 2003 roku. dla Paula C. Lauterbura i Petera Mansfielda w dziedzinie medycyny, za wykorzystanie rezonansu magnetycznego w medycynie.

W latach 80 XX wieku zaczęto instalować pierwsze aparaty MR służące nie tylko celom doświadczalnym, ale również rutynowej diagnostyce. W Polsce pierwsze aparaty diagnostyczne MR pojawiły się w roku 1991.

„Sercem” każdego aparatu MR jest magnes – źródło pola magnetycznego, w którym umieszcza się badany obiekt. Podstawową wielkością charakteryzującą magnes jest wartość indukcji pola magnetycznego. W diagnostyce wykorzystuje się zakres od 0,2T do 3T. Do celów doświadczalnych używa się aparatów indukujących wyższe pole magnetyczne – o natężeniu do 7T. Do celów diagnostycznych stosowane są urządzenia niskopolowe – poniżej 0,5T, średniopolowe 0,5T – 1T i wysokopolowe – powyżej 1,5T. W aparatach nisko – i średniopolowych stosuje się magnesy stałe i oporowe. W aparatach wysokopolowych jako źródło pola magnetycznego sto-

suje się magnesy nadprzewodzące, czyli cewki umieszczone w ciekłym helu tj. w temperaturze – 469°C (około 4 K). Magnesy te wytwarzają bardzo silne pole magnetyczne, do 10 T, o dużej jednorodności i stabilności, dając korzystny stosunek sygnału do szumu (SNR). Stosunek sygnału do szumu decyduje o jakości obrazowania i jest liniowo zależny od natężenia pola magnetycznego. Aparaty wysokopolowe umożliwiają bardziej zaawansowane techniki badania, takie jak spektroskopię rezonansu magnetycznego (MRS), badania czynnościowe rezonansu magnetycznego (fMRI), obrazowanie dyfuzyjne i tensora dyfuzji (DWI i DTI).

Poza magnesem, w skład aparatu MR wchodzi:

- **cewki korekcyjne**, których zadaniem ich jest wytwarzanie dodatkowych pól magnetycznych zmniejszających niejednorodność głównego pola magnetycznego, zwłaszcza na jego obrzeżach. Niejednorodności pola są powodowane przez czynniki środowiskowe, których nie można wyeliminować
- **cewki gradientowe**, których zadaniem jest przestrzenne, ściśle zaprogramowane zróżnicowanie pola magnetycznego w kierunkach x, y, z. Wybierają obszar obrazowania i kodują sygnały pochodzące z tego obszaru. Jednostka objętości badanego obszaru to woksel, czyli z języka angielskiego *volumetric element*, słowo utworzone analogicznie do słowa piksel, które określa najmniejszy element obrazu na płaszczyźnie
- **cewki RF** – indukują impulsy o częstotliwości fali radiowej i odbierają sygnały MR. Cewki te mogą być nadawcze, odbiorcze i nadawczo-odbiorcze. W praktyce używa się cewek objętościowych i powierzchniowych. Cewki objętościowe zbierają sygnał z całej objętości badanego obszaru i należą do nich np cewki głowowe i kolanowe. Cewki powierzchniowe zbierają sygnał z określonej grubości warstwy badanego obszaru ciała i należą do nich np cewki oczodołowe i kręgosłupowe
- **system komputerowy** zarządzający pracą nadajnika, systemem gradientowym i częścią odbiorczą.

Cały system umieszczony jest w klatce Faradaya, która zapewnia ekranowanie elektryczne i magnetyczne, aby chronić go przed zakłóceniami z zewnątrz – falami o częstotliwości radiowej, które mogłyby zaburzyć jego pracę.

Zjawisko rezonansu magnetycznego nie zachodzi dla wszystkich jąder atomowych. Tylko jądra o nieparzystej liczbie protonów lub neutronów posiadają wewnętrzny obrotowy moment pędu czyli spin. Wartość spinu zależy od szybkości wirowania i stanowi cechę charakterystyczną danego jądra. Zjawisko rezonansu zachodzi tylko dla tych jąder, które posiadają spin niezero-

wy. Wśród wszystkich występujących w przyrodzie jąder atomowych najsilniejszym momentem pędu charakteryzuje się jądro wodoru czyli proton. Ponadto wodór stanowi główny składnik układów biologicznych – wchodzi w skład wody, która stanowi ok. 70% masy ludzkiego ciała. Te czynniki zdecydowały, że do obrazowania metodą MR, wykorzystuje się jądra wodoru.

Jądro wodoru (proton) dzięki swoim właściwościom zachowuje się, w uproszczeniu, jak sztabka magnesu.

W braku zewnętrznego pola magnetycznego protony przybierają orientację dowolną, a ich wypadkowy moment magnetyczny jest zerowy. Po umieszczeniu jąder wodoru w polu magnetycznym ich położenie ulega uporządkowaniu zgodnie z kierunkiem pola, przy czym część z nich ustawia się równoległe do kierunku pola, a część przyjmuje położenie antyrównoległe, wskutek czego pojawia się wypadkowy moment magnetyczny określany jako magnetyzacja. Wektor momentu pędu magnetyzacji w zewnętrznym polu magnetycznym krąży wokół kierunku zewnętrznego pola magnetycznego zakreślając powierzchnię stożka, zachowując stały kąt między kierunkiem pola a magnetyzacją – ruch ten nazywany jest precesją Larmora. Częstotliwość precesji zależy od natężenia zewnętrznego pola magnetycznego – im jest ono silniejsze, tym szybkość precesji jest większa. Częstotliwość precesji można wyliczyć posługując się równaniem Larmora.

$$\omega_0 = B_0 g$$

ω_0 – częstość precesji, liczba obrotów w czasie 1s

B_0 – natężenie pola magnetycznego wyrażane w teslach (T)

g – współczynnik charakterystyczny dla każdego rodzaju jądra

W polu magnetycznym o natężeniu 1,5 T częstość precesji jądra wodoru wynosi 63.86 MHz

Wysłanie przez cewkę nadawczą impulsu (RF) o częstotliwości radiowej (rezonansowej) czyli częstotliwości Larmora powoduje pochłonięcie przez układ energii. Dochodzi do odchylenia wypadkowego wektora magnetyzacji o kąt 90° – zanika magnetyzacja podłużna, a pojawia się składowa poprzeczna magnetyzacji. Po ustaniu działania impulsu, układ powraca do stanu wyjściowego oddając energię w postaci fali o częstotliwości radiowej. Sygnał ten jest rejestrowany przez cewkę odbiorczą, w postaci sygnału zaniku swobodnej precesji – FID (*Free Induction Decay*). Sygnał zaniku swobodnej precesji poddawany jest transformacji Fouriera, w wyniku czego otrzymujemy sygnał MR. Jego amplituda koduje jasność pikseli na obrazie MR.

Kontrastowość obrazu MR jest zależna:

- od gęstości rozmieszczenia protonów w badanym obszarze – obrazy PD-zależne (PD – proton density)

- czasu, w którym następuje odrost magnetyzacji podłużnej określanego jako czas relaksacji T1, czas relaksacji podłużnej lub relaksacji spin-sieć
- czasu w którym następuje zanik składowej poprzecznej magnetyzacji, określanego jako czas relaksacji T2, czas relaksacji poprzecznej lub relaksacji spin-spin.

Czasy relaksacji T1 i T2 są różne dla różnych tkanek, różne jest także rozmieszczenie w tkankach protonów. Dzięki temu uzyskuje się obrazy o bardzo dobrej rozdzielczości tkankowej. Na to, czy uzyskany obraz jest zależny od czasów T1, T2 czy gęstości protonowej mają wpływ parametry (czynniki) aparaturowe TR i TE ustalone przez obsługującego aparaturę. TR czyli czas powtórzeń (time of repetition) określa interwał pomiędzy poszczególnymi impulsami RF. TE czyli czas echa (time to echo) określa, po jakim czasie od nadania impulsu RF rejestruje się sygnał echa.

Odpowiednio dobrane ciągi impulsów RF i ściśle zaprogramowana praca systemu cewek gradientowych tworzą sekwencje, które pozwalają na uzyskanie obrazów diagnostycznych wybranych obszarów ciała.

Układ komputerowy przetwarza uzyskane z badanej objętości podzielonej na voksele sygnały, na dwuwymiarowy obraz złożony z pikseli, które stanowią rzut vokseli na płaszczyznę. Stopień jasności piksela zależy od intensywności sygnału MR będącego funkcją gęstości protonów, wartości T1, T2 oraz parametrów aparaturowych ustalanych przez badającego TR i TE.

Obrazy uzyskiwane metodą rezonansu magnetycznego charakteryzują się wysoką rozdzielczością tkankową i kontrastową, w znacznym stopniu przewyższającymi obrazy uzyskane w tomografii komputerowej. Metoda pozwala na obrazowanie w dowolnej płaszczyźnie, bez konieczności wtórnego rekonstruowania obrazu, przez co unika się utraty rozdzielczości i ostrości obrazu. Brak promieniowania jonizującego ma duże znaczenie, zwłaszcza w przypadku badania dzieci.

Wadami metody są długi czas badania, podczas którego badany musi pozostać w pozycji nieruchomej, hałas spowodowany przełączaniem cewek gradientowych, przebywanie w trakcie badania wewnątrz rdzenia magnezu (w kształcie tunelu), co nie jest tolerowane przez osoby z klaustrofobią, a także stosunkowo trudna dostępność i wysoki koszt.

Oprócz uzyskiwania obrazów morfologicznych struktur ciała ludzkiego, opracowano szereg technik, umożliwiających spektroskopię rezonansu magnetycznego, obrazowanie czynnościowe oraz dyfuzyjne i tensora dyfuzji.

Spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS – *magnetic resonance spectroscopy*) – jest metodą umożliwiającą bezpośrednie badanie występowania związków chemicznych w tkan-

kach *in vivo*, zarówno warunkach prawidłowych, jak i w przypadku zmian patologicznych. W badaniach klinicznych zastosowanie znalazła spektroskopia, wykorzystująca rezonans jąder wodoru (HMRS) oraz jąder fosforu (PMRS), ale najczęściej stosuje się spektroskopię wodorową. U podstawy metody leży fakt, że nie wszystkie jądra badanego pierwiastka mają tę samą częstotliwość rezonansową, co związane jest położeniem danego jądra w cząsteczce i obecnością wiązań chemicznych w obrębie cząsteczki. Jądra związane w cząsteczce substancji otoczone są chmurą elektronową, które ekranuje je i sprawia, że lokalne pole magnetyczne jest nieco mniejsze od zewnętrznego pola B_0 . Różnice częstotliwości są wprost proporcjonalne do natężenia zewnętrznego pola B_0 . Zjawisko to nosi nazwę przesunięcia chemicznego i jest wyrażane w częściach na milion (*parts per million* – ppm). Skala przesunięcia chemicznego odpowiada protonom znajdującym się w określonym otoczeniu w cząsteczce. Wynik badania spektroskopowego uzyskuje się w postaci widma rezonansowego składającego się z pików charakterystycznych dla poszczególnych metabolitów. W spektroskopii protonowej w badanej próbce dominuje sygnał wody, której stężenie jest kilkusetkrotnie wyższe od stężenia pozostałych metabolitów. W celu uzyskania czytelnego obrazu widma konieczne jest wytłumienie sygnału wody w badanej próbce. Analiza widma pozwala na identyfikację związków chemicznych w badanej próbce oraz, poprzez obliczanie pola pod krzywą (całkowanie), ocenę ilościową danej substancji. Analiza stężeń poszczególnych metabolitów pozwala na odróżnienie obszarów prawidłowych i patologicznie zmienionych oraz pozwala wnioskować o charakterze procesu patologicznego.

W praktyce klinicznej stosuje się metodę spektroskopii pojedynczego woksela (SVS – *single voxel spectroscopy*) i metodę przesunięcia chemicznego (CSI – *chemical shift imaging*).

Spektroskopia pojedynczego woksela wymaga zastosowania metody pozwalającej na zarejestrowanie widma z wybranego przestrzennie obszaru. Polega ona na wyznaczeniu na klasycznych warstwach, prostopadłościanu o określonej objętości (VOI – *volume of interest*) – i wirtualnym umieszczeniu go w obrębie dowolnych struktur mózgowia. Zwykle umieszcza się woksel w obrębie badanej zmiany oraz symetrycznie, w niezmienionym obszarze. Wielkość woksela ma duże znaczenie dla uzyskanego widma. Im mniejszy woksel, tym lepsza rozdzielczość i jednorodność pola w badanym obszarze, ale mniejsza jest liczba rezonujących jąder. To pociąga za sobą konieczność wielokrotnych powtórzeń i wydłuża czas badania. Ze wzrostem woksela wzrasta niejednorodność tkankowa. Najczęściej stosowaną objętością woksela jest 8cm^3 ($2 \times 2 \times 2\text{cm}$).

Metoda przesunięcia chemicznego, określana jako multivoxel, polega na jednoczesnej rejestracji widma z wielu sąsiadujących obszarów. Daje ona dodatkowe możliwości oceny prze-

strzennego rozmieszczenia metabolitów w badanej warstwie, na większym obszarze. Wynik CSI można przedstawić w formie kolorowej mapy obrazującej stężenie metabolitów w badanej warstwie. Można również sygnały z poszczególnych vokseli przedstawić w postaci widm i podać analizie jak w SVS.

Czynnościowe obrazowanie rezonansu magnetycznego (fMRI – *functional magnetic resonance imaging*) – badanie pozwalające na ocenę obszarów aktywnych, przy wykonywaniu określonych czynności. W metodzie tej, wykorzystuje się fizjologicznie zachodzące zjawisko lokalnego zwiększenia przepływu krwi, przez pobudzony obszar mózgu oraz magnetyczne właściwości hemoglobiny, która w wyniku przemian metabolicznych, staje się naturalnym środkiem kontrastowym. Hemoglobina jest nośnikiem tlenu – przy przejściu przez łożysko naczyń kapilarnych płuc zostaje natlenowana i przyjmuje postać oksyhemoglobiny, natomiast po oddaniu tlenu w tkankach – deoksyhemoglobiny. Obie postaci hemoglobiny wykazują różne właściwości magnetyczne. W odróżnieniu od obrazowania strukturalnego, gdzie źródłem sygnału MR są jądra wodoru, w obrazowaniu czynnościowym wykorzystuje się właśnie różnicę sygnału, wynikającą z zawartości w danej tkance natlenowanej lub odtlenowanej hemoglobiny. Wykonywaniu określonych czynności (ruch, zapamiętywanie, mówienie) towarzyszy pobudzenie odpowiedzialnych za nie rejonów mózgu, a aktywnie pracujące neurony mają zwiększone zapotrzebowanie na tlen. Wzrasta więc lokalny przepływ krwi – zjawisko znane już od XIX wieku – a co za tym idzie ilość oksyhemoglobiny w tym obszarze, a to pozwala na uzyskanie silniejszego sygnału MR z tej okolicy. Zależność intensywności sygnału od stopnia natlenowania hemoglobiny określa się skrótem BOLD (*blood oxygenation level dependent*). W trakcie wykonywania badania fMRI pacjent wykonuje określone czynności (np. ruch ręki, zadania polegające na zapamiętywaniu), a badający, przy użyciu aparatury MR rejestruje sygnały w trakcie ich wykonywania oraz w czasie spoczynku. Uzyskane dane podlegają następnie skomplikowanemu przetwarzaniu, polegającemu na obróbce wstępnej, analizie statystycznej danych i wizualizacji wyników. Szczegółowy opis tych procedur wykracza poza ramy niniejszej pracy. fMRI znalazło zastosowanie w planowaniu zabiegów neurochirurgicznych, czy też w badaniu plastyczności mózgu.

Główną zaletą fMRI jest całkowita bezinwazyjność tej metody.

Obrazowanie dyfuzyjne DWI i tensora dyfuzji DTI – badanie wykorzystujące zjawisko swobodnej dyfuzji cząsteczek wody opisane po raz pierwszy przez szkockiego biologa Roberta Browna w 1827 roku. Protony znajdujące się w ciele pacjenta umieszczonego w tunelu magnesu aparatu MR poddane działaniu stałego pola magnetycznego układają się wzdłuż linii pola.

Zadziałanie na nie dodatkowym impulsem gradientowym pozwala na oznakowanie spinów protonów. Następnie po odpowiednio dobranej przerwie generowany jest drugi impuls gradientowy o tej samej wartości i czasie trwania, ale o przeciwnym zwrocie. Ze względu na ruchy dyfuzyjne część protonów zmieni swoje położenie, a tym samym oddali się od lokalnego pola magnetycznego. Wówczas wywoła to zmniejszenie średniej wartości sygnału. Zjawisko to po raz pierwszy opisali Stejskal i Tanner w roku 1965 [20]. Opisane jest ono wzorem

$$\frac{S}{S_0} = \exp \left[-\gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) D \right]$$

Gdzie S_0 odpowiada intensywności sygnału przed zadziałaniem impulsów gradientowych, S odpowiada intensywności sygnału po zadziałaniu impulsów gradientowych, γ – stała żyromagnetyczna, G – natężenie impulsu gradientowego, δ – czas trwania impulsu, Δ – czas między dwoma impulsami, D – współczynnik dyfuzji.

Proporcje S do S_0 nazywamy osłabieniem sygnału (A), natomiast ze względów praktycznych efekty związane z gradientami dyfuzyjnymi oznaczane są jako b . Wówczas omawiany powyżej wzór przybiera postać :

$$A = \exp[-bD]$$

Taka postać wzoru spotykana jest najczęściej w literaturze przedmiotu.

W warunkach badania diagnostycznego wszystkie elementy składające się na współczynnik b są zadane i stałe dla każdej lokalizacji objętej badaniem. Jeżeli osłabienie dyfuzji w punkcie X i w punkcie Y różnią się od siebie, to wpływ na to ma wyłącznie współczynnik D , który jest różny dla tych lokalizacji.

W warunkach środowiska roztworu wodnego cząsteczki wody przemieszczają się swobodnie w sposób izotropowy, co powoduje, że D dla różnych lokalizacji w tym roztworze jest takie samo. Jednakże w układach biologicznych występują struktury o różnej przepuszczalności dla cząsteczek wody stanowiąc ograniczenie dla swobodnej dyfuzji. Z tego względu wprowadzono dla tkanek w miejsce współczynnika dyfuzji D współczynnik ADC (*apparent diffusion coefficient*) będący uśrednieniem D w danej tkance.

W wyniku przekształceń matematycznych, z obrazów dyfuzyjnych uzyskanych przy $b=0$ i $b \neq 0$, uzyskuje się tzw mapy ADC.

W obrazach DWI obszary o ograniczonej dyfuzji mają wysoki sygnał. Ponieważ przy obrazowaniu dyfuzyjnym wartości TE są długie, obrazy uzyskane przy $b=0$ są obrazami T2-za-

leżnymi, może wystąpić efekt „przeświecania”. Dopiero niski sygnał w mapie ADC pozwala na określenie, czy w danym obszarze rzeczywiście doszło do restrykcji dyfuzji.

Obrazowanie DWI/ADC klinicznie stosuje się przede wszystkim w badaniu mózgowia i w wielu pracowniach sekwencje te obecnie weszły do standardowego protokołu badań MR mózgowia, ale stosuje się je również w diagnostyce innych obszarów ciała (np. jama brzuszna, miednica). Obrazowanie dyfuzyjne mózgowia ma zastosowanie przede wszystkim w diagnostyce udarów, pozwalając na wykrycie ognisk niedokrwienia w bardzo wczesnych fazach, kiedy nie są jeszcze widoczne w innych metodach obrazowania. Ponadto obrazowanie dyfuzyjne pozwala na różnicowanie niektórych zmian ogniskowych, ma zastosowanie w diagnostyce uszkodzeń w przebiegu chorób metabolicznych i działania substancji toksycznych, w tym również alkoholu.

Obrazowanie DWI jest podstawą do obrazowania tensora dyfuzji (DTI). Metoda ta wykorzystuje zjawisko szybszego swobodnego przemieszczania się cząsteczek wody wzdłuż włókien nerwowych, niż w poprzek – ruchy anizotropowe. Poprzez opracowanie mapy frakcjonowanej anizotropii (FA) możliwe jest obrazowanie przebiegu dróg neuronalnych w obrębie mózgu – traktografia. Kolorowa mapa FA przedstawia również główne kierunki anizotropowego ruchu cząsteczek wody – lewo-prawo – kolor czerwony, przód-tył – kolor zielony, góra-dół – kolor niebieski.

1.4 Zastosowanie MR w diagnostyce FAS/FASD

Schorzenia OUN u dzieci wymagają diagnostyki obrazowej z wykorzystaniem metod mało inwazyjnych, nie posiadających negatywnego wpływu na rozwijający się organizm. Metodą spełniającą te wymagania jest badanie MR, a ciągły rozwój i doskonalenie metody pozwala na coraz lepszy wgląd zarówno w strukturę jak i funkcje OUN. Zaawansowane techniki, takie jak obrazowanie dyfuzyjne (DWI), funkcjonalne (fMRI) i spektroskopia (HMRS) umożliwiają przyżyciowe badanie mózgu na poziomie niemal molekularnym.

Przed wprowadzeniem technik pozwalających na przyżyciowe neuroobrazowanie, badacze opierali się na wynikach badań sekcyjnych, w celu ustalenia, które regiony mózgu płodu ulegają uszkodzeniu, pod wpływem alkoholu spożywanego przez ciężarną kobietę. Opisywano cały szereg ciężkich uszkodzeń mózgowia, takich jak agenezja półkul mózgowych lub bezmózgowie (*hydrencephaly*, *anencephaly*), przodomózgowie jednokomorowe (*holoprosencephaly*), zaburzenia migracji neuronalnej, wodogłowie, małogłowie/małomózgowie, powiększenie/

zmniejszenie/brak układu komorowego, nieprawidłowości jąder podstawy, śródmózgowia, mózdzku, pnia mózgu, nerwu wzrokowego, opuszki węchowej, hipokampów, przysadki, cewy nerwowej [7, 21, 22, 23, 24, 25, 26]. Różnorodność zmian nie pozwalała na określenie wzoru zmian typowych dla FAS. Jednakże badania pośmiertne niekoniczne są reprezentatywne dla zmian u osobników z zespołem FAS/FASD. Metody przyżyciowego neuroobrazowania, w przeciwieństwie do badań *post mortem* mają oczywistą przewagę, gdyż pokazują zmiany w żywym mózgowiu i stwarzają okazję do opracowania ogólnego wzorca zmian, w populacji osób narażonych na działanie alkoholu w czasie życia płodowego.

1. Wielkość i kształt mózgowia

Jednym z kryteriów rozpoznania FAS jest małowłowie – ogólne zmniejszenie wymiarów mózgowca, mózgu i mózdzku [27, 28, 29, 30,31,32,33, 34].

Bardziej zaawansowane metody wolumetryczne wykazały, że statystycznie znacząca różnica objętości pomiędzy osobami z FAS/FASD, a grupą kontrolną, występuje głównie w zakresie płatów ciemieniowych. Zmniejszenie objętości płatów ciemieniowych jest wynikiem hypoplazji istoty białej [27].

Analiza całkowitej powierzchni kory mózgowej wykazała także regionalne zaburzenia kształtu mózgu – spłaszczenie płatów czołowych [35].

Zmiany w zakresie płatów czołowych i ciemieniowych skutkują typowymi dla osób z FAS/FASD deficytami w zakresie planowania, poznawczymi, odpowiedzi na bodziec, pamięci przestrzennej, podejmowania decyzji oraz modyfikacji zachowania zgodnie ze zmieniającym się celem [36, 37]. Zmiany w płatach ciemieniowych mogą prowadzić do zaburzeń językowych oraz trudności w identyfikacji przedmiotu/twarzy [35].

2. Mózdżek

W FAS/FASD powszechnie opisywane jest zmniejszenie powierzchni jak i objętości mózdzku sugerując istnienie kolejnej struktury mózgowia wrażliwej na prenatalne działanie alkoholu. Szczegółowe badania wykazały dyslokację przedniej, starszej filogenetycznie części robaka mózdzku u osób z FAS, słabiej wyrażoną u osób z FASD (bez dysmorfii twarzy). Te zmiany wyrażają się zaburzeniami równowagi, koordynacji ruchowej [38, 39] i uwagi [40, 41].

3. Ciało modzelowate

We wczesnych badaniach sekcyjnych [21, 42] stwierdzano agenezję lub brak ciała modzelowatego częściej w przypadkach FAS (2%) niż w pozostałych poddawanych autopsji przypadkach (0,1%). Agenezja ciała modzelowatego występuje rzadko nawet w populacji z FAS, częściej

w tej grupie chorych stwierdzano hipoplazję [8, 28, 30]. Stwierdzono zarówno zmniejszenie tylnej części ciała modzelowatego (płat) jak i przemieszczenie płata w grupie FASD w porównaniu do grupy kontrolnej [43]. Zmiany te występowały w mniejszym nasileniu w grupie chorych z FASD bez dysmorfii twarzy. Sugeruje to różną podatność segmentów ciała modzelowatego na wpływ alkoholu. Dalsze badania potwierdziły, że alkohol wpływa nie tylko na wielkość i położenie ciała modzelowatego ale również zaburza jego kształt [44, 45]. Analiza kształtu ciała modzelowatego może być bardziej zaawansowaną metodą rozpoznawania FAS. Badania z użyciem techniki DTI wykazały również zaburzenia integralności istoty białej ciała modzelowatego. Ciało modzelowate jest głównym traktem łączącym półkule mózgu i odgrywa rolę w koordynacji wielu funkcji takich jak koordynacja czynności oburęcznych, utrzymywania uwagi, pamięci przestrzennej i wzrokowej. Nieprawidłowości w zakresie budowy ciała modzelowatego tłumaczą liczne zaburzenia funkcjonalne występujące w FAS/FASD, jak trudności w uczeniu się ze słuchu, zaburzone funkcje wykonawcze a także zaburzenia motoryczne.

4. Jądra podkorowe

Szeroko referowane w piśmiennictwie jest zmniejszenie objętości jąder podkorowych u osób z FAS/FASD [21,29,30,31]. Dotyczy to jednak tylko jądra ogoniastego, podczas gdy jądra soczewkowate i jądra półleżące pozostają oszczędzone. Nieprawidłowości w zakresie jąder podkorowych są ściśle związane z deficytami powszechnie spotykanymi u chorych z FAS/FASD, jak na przykład zaburzeniami pamięci przestrzennej, perseweracji czy trudnościami w tworzeniu wyrażeń złożonych. Uważa się, że anomalie jąder podkorowych u osób z FAS/FASD mogą mieć wpływ na ich trudności w nauce i zaburzenia zachowania.

5. Hipokampy i jądra migdałowe

Struktury te należą do układu limbicznego, który odpowiada za zachowania emocjonalne. Hipokampy są zasadniczymi elementami układu pamięci i integrują proces uczenia się, a także uczestniczą w procesie przypominania. Jądra migdałowe odpowiadają za emocje. Zaburzenia w zakresie hipokampów i jąder migdałowych były opisywane w osobach z FAS/FASD sporadycznie [28] – opisywano w kilku przypadkach asymetrię hipokampów, jednak prezentowane przez osoby z FAS/FASD zaburzenia uczenia się sugerują, że i te struktury mogą być uszkodzone przez alkohol.

1.5 Testy psychologiczne stosowane w diagnostyce FAS/FASD

Problemy neuropsychologiczne i społeczne, z którymi borykają się zarówno dzieci eksponowane na alkohol w życiu płodowym, jak i ich rodzice lub opiekunowie sprawiają, że są oni

często kierowani do poradni psychologicznych. Dzieci dotknięte FAS/FASD często wykazują trudności w nauce, zachowania aspołeczne, nadpobudliwość ruchową, co utrudnia im prawidłowe kontakty w grupie rówieśniczej i ogólnie funkcjonowanie w społeczeństwie.

Istnieje wiele testów psychologicznych, które wg dostępnej literatury są stosowane w celu zdiagnozowania FAS/FASD. Powszechnie stosowany jest test WISC-R badający ogólny iloraz inteligencji (IQ), który mówi o bieżącym poziomie funkcjonowania poznawczego. Ponadto stosowane są testy badające uwagę i koncentrację, funkcje wykonawcze, pamięć i uczenie się oraz motorykę. Do stosowanych testów należą *D-KEFS Verbal Fluency* [46], *Progressive Planning Test* [47], *Logical and Spatial Memory Test* [48], *Delayed Recognition Span Test (DRST)* [49], *Grooved Pegboard Test*, *Beery Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration (VMI)*, *Test of Language Competence*, *Test of Language Development* i inne [50].

D-KEFS Verbal Fluency jest testem, przeznaczonym zarówno dla dzieci jak i dla dorosłych. Składa się z trzech typów zadań, polegających na wymienianiu słów rozpoczynających się na konkretną literę, wymienianiu słów należących do odpowiedniej kategorii semantycznej oraz rozróżnianiu słów należących do dwóch różnych kategorii semantycznych.

Progressive Planning Test używany jest do badania zdolności do planowania czynności w oparciu o zdobyte doświadczenie. Badane dziecko powinno zaplanować kolejne czynności np. odpowiednie ułożenie klocków, w oparciu o doświadczenie, które nabyło wcześniej wykonując prostsze zadania pod nadzorem badającego.

Logical and Spatial Memory Test polega na zapamiętywaniu przez dziecko położenia różnych obrazków na odpowiedniej tablicy z przegródkami, jak też na zapamiętywaniu położenia figur geometrycznych na podobnej tablicy. Figury geometryczne układane są według logicznego porządku, podczas gdy obrazki ułożone są przypadkowo.

Delayed Recognition Span Test polega na układaniu na tablicy kolejnych krążków zawierających nowe słowo, rysunek, lub kolor poza zasięgiem wzroku badanego. Badany widzi tablicę dopiero po dołożeniu kolejnego krążka i ma wskazać nowy element.

Grooved Pegboard Test bada koordynację wzrokowo-ruchową, poprzez dopasowywanie odpowiednio ukształtowanych bolców w odpowiednie otwory. Ten sam obszar bada *Beery Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration*, polegający na przerysowywaniu przez badane dziecko figur geometrycznych z przedstawionego wzornika.

Test of Language Competence oraz *Test of Language Development* oceniają zarówno bogactwo słownika, używanie synonimów jak i rozumienie słów i wyrażeń.

Wszystkie te testy oceniają cechy neuropsychologiczne, które u dzieci narażonych na alkohol w życiu płodowym mogą lub często są zaburzone.

1.6 Badania morfometryczne

Ocenę niedoborów wzrostu, masy ciała oraz zmniejszenia obwodu głowy przeprowadza się w ramach rutynowych badań bilansowych dzieci i ocenia się odchylenia od normy wg siatki centylowej.

Badanie takie może być przeprowadzone w każdym gabinecie POZ i nie wymaga specjalistycznej wiedzy ani kwalifikacji.

Natomiast trudniejsza jest ocena dysmorfii twarzy, w której bierze się pod uwagę szerokość szpary powiekowej, stopień spłaszczenia rynienki podnosowej i szerokość czerwieni wargowej.

Mierzenie szerokości szpary powiekowej

Bezpośrednie pomiary można przeprowadzić przy pomocy, krótkiej (15cm) plastikowej przezroczystej linijki, mierząc odległość między zewnętrznym a wewnętrznym kątem oka, polecając przy tym badanemu patrzenie w górę i jak najszersze rozwarcie powiek. Dokładny pomiar wymaga od badającego pewnej wprawy. Drugim sposobem jest pomiar komputerowy na podstawie cyfrowego zdjęcia z użyciem papierowego plastra długości $\frac{3}{4}$ cala umieszczonego między brwiami badanego, jako skali. Zdjęcie jest analizowane przy użyciu FAS *Facial Photographic Analysis Software* [51]. Szerokość szpary powiekowej jest mierzona poprzez "kliknięcie" kursorem myszy komputerowej na zewnętrzny i wewnętrzny kącik lewego i prawego oka. Szerokość szpar powiekowych obu oczu i odchylenie standardowe powyżej lub poniżej normy jest obliczane automatycznie przez dedykowany program komputerowy.

Ocena spłaszczenia rynienki podnosowej i zwężenia czerwieni wargowej wymaga zastosowania 5 stopniowej obrazkowej skali Likerta różnej dla rasy kaukaskiej i afroamerykańskiej. Bezpośredni pomiar wykonywany jest przez badającego przez przyłożenie do twarzy badanego skali i identyfikację zdjęcia najbardziej odpowiadającego kształtowi górnej wargi oraz rynienki podnosowej pacjenta. Usta badanego muszą być zamknięte, ale nie zaciśnięte, badany nie może się w trakcie pomiaru uśmiechać [52]. Wzrok badającego musi padać na twarz pacjenta w płaszczyźnie frankfurckiej.

Ocena komputerowa wymaga wykonania zdjęcia cyfrowego twarzy pacjenta przy obiektywie aparatu ustawionego w płaszczyźnie frankfurckiej. Zdjęcie jest analizowane komputerowo przez FAS *Facial Photographic Analysis Software* [53].

Ponieważ zaburzenia występujące u dzieci narażonych na działanie alkoholu w życiu płodowym są wielorakie i w różnym stopniu wyrażone, postawienie właściwego rozpoznania FAS, pFAS czy ARND następuje z wieloma trudnościami. Aby ułatwić kwalifikację do właściwej grupy FASD wprowadzono *4-Digit Diagnostic Code* [54], według którego ocenia się cztery parametry: (1) deficyt wzrostu, (2) dysmorfie twarzy, (3) uszkodzenia OUN oraz (4) ekspozycję na alkohol w życiu płodowym. Nasilenie lub występowanie każdego parametru ocenia się niezależnie wg czteropunktowej skali Likerta, gdzie 1 odpowiada brakowi danej cechy, a 4 silnie wyrażonej klasycznej cesze zespołu FAS.

Tak więc kod 4444 odpowiada najcięższej postaci FAS ze znaczącymi deficytami wzrostu, wszystkimi trzema głównymi dysmorfiami twarzy, strukturalnymi i dającymi objawy neurologiczne uszkodzeniami mózgu oraz potwierdzoną ekspozycją na alkohol w życiu płodowym. Kod 1111 odpowiada osobie wykazującej normalny wzrost, brak dysmorfii, brak uszkodzenia OUN, z potwierdzonym brakiem narażenia na alkohol w życiu płodowym. [55].

Jak już wspomniano, w polskiej literaturze brak jest prac opisujących zastosowanie diagnostyki MR do rozpoznawania FAS/FASD. Brak jest także analiz korelacji pomiędzy wynikami testów psychologicznych a wynikami badań MR u dzieci narażonych na alkohol w czasie życia płodowego. Dlatego podjęto realizację niniejszej pracy.

2. CELE PRACY

Głównym celem pracy jest ocena przydatności badania MR w diagnostyce dzieci narażonych na działanie alkoholu w życiu płodowym oraz próba zastosowania w tych przypadkach parametrów oceny badania MR, które mogą być użyte w praktyce w większości pracowni MR. Aby osiągnąć cel główny, zostały wyznaczone następujące cele szczegółowe.

Próba określenia, czy u dzieci z udokumentowaną ekspozycją na działanie alkoholu w życiu płodowym istnieją uchwytnie w obrazowaniu MR cechy oraz zmiany wymiarów ciała modelowego lub mózgowia, które w połączeniu z klasycznymi objawami FAS/FASD mogą być podstawą rozpoznania FAS/FASD metodami obrazowymi.

Ocena obrazu DWI mózgu i jego znaczenia w rozpoznaniu FAS/FASD

Określenie korelacji pomiędzy przeprowadzonymi pomiarami morfologicznymi w badaniu strukturalnym MR mózgowia, zwłaszcza ciała modelowego, a wynikami wybranych testów psychologicznych (WISC-R, test fluencji słownej, test prozodii językowej i emocjonalnej).

3. MATERIAŁ I METODA

3.1 Opis grupy badanej

Grupa badana obejmuje 92 dzieci w wieku od 9 do 17 lat; średnia wieku 12,05, (odchylenie standardowe SD 2,1). W skład grupy badanej wchodzi 62 chłopców (67,4%) i 30 dziewcząt (32,6%). Wszystkie badane dzieci były w wieku płodowym narażone na wpływ alkoholu. Wszystkie dzieci z grupy badanej miały zaburzenia związane z narażeniem na alkohol w życiu płodowym – spełniały kryteria FASD, a niektóre miały postawione rozpoznanie kliniczne FAS.

Chociaż nie jest możliwe podanie liczbowych wartości jednostek alkoholu spożywanego przez matki w czasie ciąży, narażenie to było udokumentowane w aktach sądowych i dokumentacji medycznej dzieci oraz na podstawie wywiadu. Większość (99%) dzieci z grupy badanej została odebrana rodzinom biologicznym ze względu na alkoholizm matek, czyli wiadomo, że były one narażone na alkohol wielokrotnie w czasie życia płodowego. W przypadku matek biologicznych (1%), przyznawały one, że miały co najmniej jeden epizod spożycia większej ilości alkoholu (min 150g wódki) nie mając świadomości, że są w ciąży. Na podstawie wywiadu wykluczono używanie innych potencjalnie szkodliwych substancji mogących mieć wpływ na rozwój płodu, takich jak narkotyki czy leki, a także czynniki mogące wpływać postnatalnie na funkcje neuropsychologiczne – urazy czaszkowo-mózgowe, neuroinfekcje, padaczkę oraz inne przewlekłe schorzenia. Jak już wcześniej podano, większość z włączonych do badania dzieci wychowywanych jest w rodzinach adopcyjnych lub zastępczych. Z danych ankietowych przeprowadzonych w ośrodkach kierujących dzieci do badania MR, odnoszących się do ich problemów zdrowotnych, wynika że: ponad połowa dzieci z badanej grupy (60%) miała niską wagę urodzeniową, większość dzieci (71%) miała dysmorfie twarzy pierwszorzędowe, przy czym 37 dzieci (40%) miało wszystkie trzy dysmorfie pierwszorzędowe, a prawie połowa (48%) wykazywała dysmorfie drugorzędowe. Postnatalne upośledzenie wagi i wzrostu dotyczyło ponad połowy badanych

dzieci (odpowiednio 55% i 51%). Większość dzieci z tej grupy sprawiała trudności wychowawcze (76%), miała kłopoty z uwagą i koncentracją (86%) oraz trudności w nauce (86%) (tabela 1).

Tabela 1. Zaburzenia rozwojowe typowe dla FASD w grupie narażonej na alkohol w życiu płodowym

Rodzaj zaburzenia	n	%
niska masa urodzeniowa	55	60
niedobór wzrostu	19	20
małogłowie	15	16
dysmorfie twarzy pierwszorzędowe	65	71
trzy dysmorfie pierwszorzędowe	37	40
dysmorfie drugorzędowe	45	48
postnatalne upośledzenie wagi	51	55
postnatalne upośledzenie wzrostu	47	51
sprawia trudności wychowawcze	70	76
ma kłopoty z uwagą i koncentracją	79	86
ma kłopoty z nauką	79	86

Grupę badaną na podzielono na trzy podgrupy:

Podgrupa ARND licząca 21 dzieci. Dzieci w tej podgrupie nie wykazywały obecności dysmorfii, ale wykazywały zaburzenia zachowania, a wywiad w kierunku spożywania alkoholu przez matkę w czasie ciąży był dodatni.

Podgrupa pFAS, w której znalazły się dzieci spełniające kryteria częściowego zespołu FAS. U dzieci z tej podgrupy stwierdzono występowanie niektórych (jednej lub dwóch) dysmorfii twarzy oraz zaburzenia zachowania. Do grupy tej zakwalifikowano 26 dzieci.

Podgrupa FAS, do której zaliczono dzieci spełniające wszystkie kryteria rozpoznania FAS. Stwierdzono wystąpienie wszystkich trzech głównych dysmorfii twarzy, niedobór wzrostu i zaburzenia OUN. W skład tej podgrupy weszło 45 dzieci.

W dalszej części pracy, tam gdzie grupa dzieci narażonych na działanie alkoholu w życiu płodowym przedstawiona jest łącznie (FAS, pFAS, ARND) użyto określenia „grupa FASD” .

3.2 Opis grupy kontrolnej

W skład grupy kontrolnej weszło 30 dzieci w wieku od 7 do 16 lat, średnia 12,89 (SD 2,31), w tym 18 chłopców i 12 dziewcząt (odpowiednio 60% i 40%). Matki badanych dzieci deklaro-

wały całkowitą abstynencją w okresie ciąży, a większość z nich w ogóle nie spożywa alkoholu. Dzieci te nie były również narażone w życiu płodowym na działanie leków i narkotyków. Wykluczono urazy czaszkowo-mózgowe, neuroinfekcje, padaczkę oraz inne przewlekłe schorzenia w życiu postnatalnym. Wszystkie dzieci z grupy kontrolnej przyszły na świat bez deficytów wagi i wzrostu. Również w momencie badania nie wykazywały niedoborów wagi ani wzrostu. Żadne z nich nie wykazywało dysmorfii twarzy ani pierwszo – ani drugorzędowych. Rodzice tych dzieci nie zgłaszali trudności wychowawczych. Zaburzenia koncentracji i uwagi wykazywało 2 dzieci, u 2 innych występowały trudności w nauce (co stanowi poniżej 7%) (tabela 2).

Tabela 2. Zaburzenia rozwojowe typowe dla FASD w grupie kontrolnej

Rodzaj zaburzenia	n	%
niska masa urodzeniowa	0	0
niedobór wzrostu	0	0
małogłowie	0	0
dysmorfie twarzy pierwszorzędowe	0	0
trzy dysmorfie pierwszorzędowe	0	0
dysmorfie drugorzędowe	0	0
postnatalne upośledzenie wagi	0	0
postnatalne upośledzenie wzrostu	0	0
sprawia trudności wychowawcze	0	0
ma kłopoty z uwagą i koncentracją	2	6,6
ma kłopoty z nauką	2	6,6

Przeprowadzono analizę statystyczną, która wykazała, że grupa kontrolna i grupa FASD nie różniły się w sposób istotny wiekiem i strukturą płci.

3.3 Badanie obrazowe MR

U wszystkich dzieci wchodzących w skład grupy badanej i grupy kontrolnej wykonano obrazowanie mózgowia metodą rezonansu magnetycznego. Ocenie podlegało całe mózgowie – oceniano sygnał tkanki nerwowej, szerokość i symetrię układu komorowego oraz występowanie wariantów anatomicznych, anomalii i ewentualnych zmian patologicznych.

Badanie MR wykonywano bez podawania dożylnego środków kontrastowych, dlatego badanie to należy traktować jako nieinwazyjne.

3.4 Protokół badania obrazowego MR

Protokół badania MR zawierał sekwencje wykonane w płaszczyznach poprzecznych, czołowych i strzałkowych. Pełną charakterystykę parametrów badania przedstawia tabela 3.

Tabela 3. Rodzaje zastosowanych sekwencji w badaniu obrazowym MR

	SEKWENCJE						
	3-pl LOC	FRFSE T2	SE T1	FSE T2	FLAIR T2	FSE PD	FRFSE T2
PŁASZCZYZNA	3-PLANE	AXIAL	AXIAL	COR	AXIAL	AXIAL	SAG
NAZWA SEKWENCJI	LOCALIZER	FAST SPIN ECHO	SPIN ECHO	FAST SPIN ECHO	FLAIR	FAS SPIN ECHO	FAST SPIN ECHO
TR [ms]	39	4040	420	4000	8002	2740	4020
TE [ms]	1,7	82,5	12	85,3	146	13,8	87,1
FLIP ANGLE [°]	30	90	90	90	90	90	90
MATRIX	256X128	320X256	358X224	256X192	256X192	320X256	320X256
NEX	1	3	2	1	1	2	2
FOV [cm]	24	24	24	24	24	20	22
THICKNESS [mm]	5,0	5,0	5,0	3,0	5,0	3,0	3,0
SPACING [mm]	2,5	1,5	1,5	0,3	1,5	0,0	0,3
# OF SLICE	15	19	19	27	19	19	19
INNE PARAMETRY	-	-	-	-	TI [ms] 2000	-	-

3.5 Pomiary

Na uzyskanych obrazach mózgowia dokonywano pomiarów, w celu określenia morfologii ciała modzelowatego. Wybrano je do analizy ponieważ jest strukturą łatwą do identyfikacji, a przy tym o stosunkowo dużych rozmiarach, co umożliwi dokonanie wiarygodnych pomiarów. Ponadto w literaturze przedmiotu zmiany w zakresie ciała modzelowatego uważane są za jeden z ważnych wykładników działania alkoholu, na rozwijający się mózg.

Pomiary wykonano z obrazów w sekwencji FRFSE T2 w płaszczyźnie strzałkowej, przechodzącej wzdłuż linii środkowej ciała (*midsagital*).

Wykonano pomiary liniowe:

- długość przekroju ciała modzelowatego (CD)
- grubość ciała modzelowatego w najwęższym miejscu – cieśni (EF)

- odległość od bieguna płata czołowego do kolana ciała modelowanego (AC)
- odległość od bieguna płata potylicznego do płata ciała modelowanego (DB)
- największy liniowy wymiar mózgu od bieguna płata czołowego do bieguna płata potylicznego (AB) (rycina 1).

Pomiary liniowe różnych odcinków miały w założeniu określić zmiany kształtu ciała modelowanego.

Następnie wykonano pomiary pól przekrojów:

- pole powierzchni przekroju strzałkowego ciała modelowanego wykonanego w płaszczyźnie przechodzącej przez linię środkową (*midsagital*) oznaczone w tekście jako A1 (na rycinach AREA 1)
- pole powierzchni przekroju strzałkowego mózgu wykonanego w płaszczyźnie przechodzącej przez linię środkową (*midsagital*) oznaczone w tekście jako A2 (na rycinach AREA 2) (rycina 2)

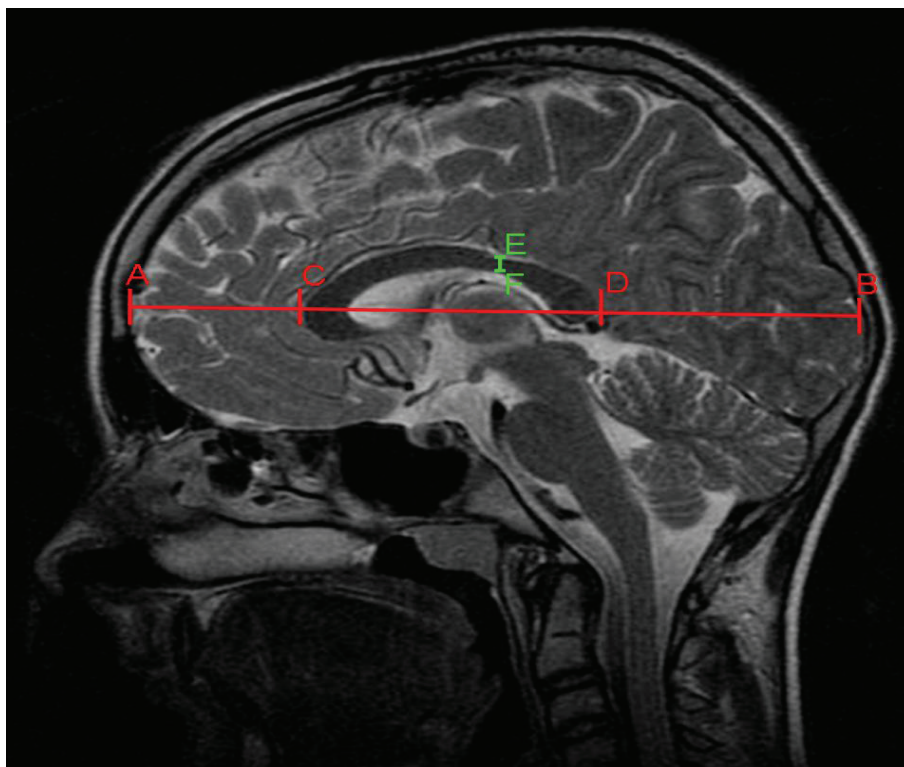
Dzieci poddane badaniu różniły się w obrębie grup wiekiem, a więc również wielkością ciała modelowanego. Dlatego wprowadzono dodatkowe parametry, wyrażające stosunki względne. Wprowadzenie tych parametrów miało na celu otrzymanie wskaźników o wartościach niezależnych od wielkości głowy dziecka.

$A1/A2$ – czyli stosunek pola powierzchni ciała modelowanego do pola powierzchni przekroju strzałkowego mózgu w linii środkowej

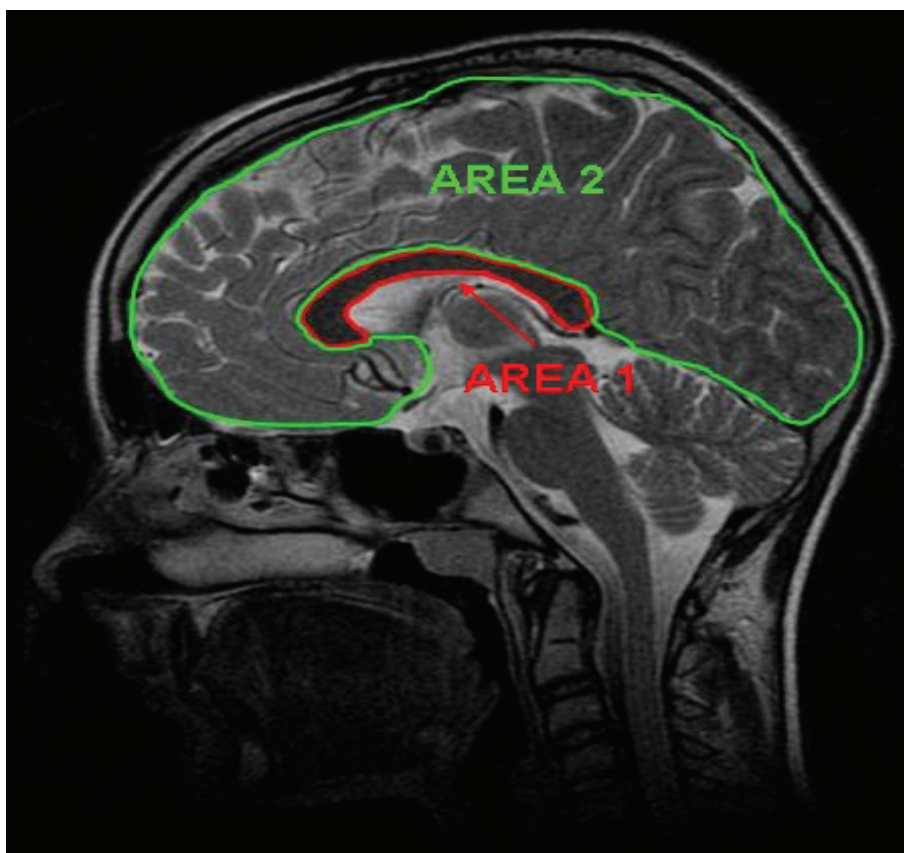
AC/AB – czyli stosunek długości mózgu do odległości bieguna płata czołowego do kolana ciała modelowanego na przekroju strzałkowym w linii środkowej

CD/AB – czyli stosunek długości mózgu na przekroju strzałkowym w linii środkowej do długości ciała modelowanego w tym przekroju

DB/AB – czyli stosunek odległości płata ciała modelowanego od bieguna płata potylicznego do długości mózgu na przekroju strzałkowym w linii środkowej.



Rycina 1. Schemat pomiarów liniowych ciała modzelowego i mózgu



Rycina 2. Schemat pomiarów pola powierzchni ciała modzelowego i mózgu

3.6 Obrazowanie dyfuzyjne DWI

U 52 dzieci z grupy badanej, w tym 19 z FAS, 18 z pFAS i 15 z ARND, oraz u 22 dzieci z grupy kontrolnej wykonano również obrazowanie dyfuzyjne DWI, a następnie z wykorzystaniem firmowego oprogramowania Functool 2 (GEMS) wyliczono mapy ADC (*Apparent Diffusion Coefficient* mm²/s). Parametry obrazowania dyfuzyjnego przedstawia tabela 4.

Tabela 4. Parametry obrazowania dyfuzyjnego DWI

	DWI
PŁASZCZYZNA	AXIAL
NAZWA SEKWENCJI	SPIN ECHO
TR [ms]	8400
TE [ms]	105
FLIP ANGLE [0]	90
MATRIX	128X128
NEX	2
FOV [cm]	26
THICKNESS [mm]	5
SPACING [mm]	0,0
# OF SLICE	50
INNE PARAMETRY	b=0 b=1500s/mm ²

Dokonano pomiaru sygnału DWI u każdego dziecka w siedmiu lokalizacjach: symetrycznie w płatach czołowych, jądrach podkorowych i hipokampach oraz pojedynczy pomiar w zakresie robaka mózdzku.

3.7 Testy psychologiczne

Wszystkie dzieci poddane zostały testom psychologicznym obejmującym test WISC-R w celu określenia IQ, test fluencji słownej badający ewentualne uszkodzenie płatów czołowych oraz prozodii językowej i emocjonalnej badający funkcje językowe i komunikacyjne prawej półkuli mózgu. Badania psychologiczne były prowadzone przez Teresę Jadczyk-Szumilo z UAM im. A. Mickiewicza w Poznaniu w ramach pracy doktorskiej prowadzonej pod kierunkiem prof. Elżbiety Hornowskiej. Wyniki psychologiczne pochodzą z tych badań.

Test WISC-R – jeden z grupy testów Wechslera przeznaczony dla dzieci. Służy do pomiaru poziomu inteligencji ogólnej. Składa się z sześciu testów słownych (Wiadomości, Podobieństwa, Arytmetyka, Słownik, Rozumienie oraz Powtarzanie Cyfr jako test zastępczy) i sześciu testów bezsłownych (Uzupełnianie Obrazków, Porządkowanie Obrazków, Wzory z Klocków, Układanki, Kodowanie oraz Labirynty jako test zastępczy). W wyniku przeprowadzenia testu uzyskuje się IQ (z języka angielskiego *intelligence quotient*) – iloraz inteligencji. Jest to wynik uzyskany w teście przez osobę badaną porównany ze średnim wynikiem uzyskanym w teście przez osoby stanowiące reprezentatywną próbę populacji, oraz będące w tym samym przedziale wiekowym, co badany. IQ jest bardzo często błędnie interpretowany – nie można go określić jako niezmienny czy wrodzony. Nie jest również dokładną miarą (błąd pomiaru wynosi dla wyniku ogólnego 5 punktów; czyli osoba, która uzyskała wynik w badaniu IQ=110 ma z 95% prawdopodobieństwem wynik mieszczący się pomiędzy 105 a 115 punktów). Wynik IQ mówi o bieżącym poziomie funkcjonowania poznawczego. Nie mówi jednak wiele o możliwościach twórczych osoby. Na podstawie IQ przewidywać można sukcesy w edukacji, a także pośrednio wnioskować o trudnościach rozwojowych dziecka. Analiza jakościowa profilu inteligencji pozwala wnioskować o możliwych trudnościach zależnych od uszkodzeń OUN.

Test fluencji słownej polega na podawaniu jak największej liczby wyrazów w ciągu jednej minuty. Wykonuje się trzy próby. Próba pierwsza polega na tym, że dziecko podaje jak najwięcej wyrazów, nazw rzeczy – nie imion – na literę k – fluencja pierwszej litery (*initial letter fluency* ILF). Do badania fluencji pierwszej litery została wybrana litera K jako najczęściej występująca w języku polskim. Analogicznie w np. w języku angielskim do badania fluencji pierwszej litery używana jest litera F. Próba druga polega na tym, że dziecko podaje jak najwięcej wyrazów – nazw zwierząt na dowolne litery. Zwierzęta – jako kategoria o dużej częstotliwości. Próba trzecia polega na tym, że dziecko podaje jak najwięcej wyrazów, nazw przedmiotów ostrych. Kategoria przedmiotów ostrych jest trudniejsza – w codziennej praktyce rzadziej używa się tego rodzaju słów, co sprawia większą trudność w przywoływaniu ich z pamięci. Próba nazw zwierząt i nazw przedmiotów ostrych nazywają się fluencją kategorii semantycznych (*semantic category fluency* SCF). Procedura testu fluencji w tej formie dla badań psychologicznych w tym projekcie została zaproponowana przez dr hab. Anetę Borkowską – UMCS Lublin.

Poprawne wykonanie zadań zależy od umiejętności inicjowania poszukiwań i przywoływania danych z zasobu słownictwa lub z systemu pamięci semantycznej oraz od skutecznej funkcji wykonawczej, w tym uwagi. Tym samym test fluencji słownej jest dobrą próbą dla osób z uszkodzeniami OUN, w tym uszkodzeniami w płatach czołowych.

Zarówno w zadaniach na fluencję kategorii semantycznych SCF i fluencję pierwszej litery ILF zliczamy ilość słów jakie dziecko podało w przewidzianym czasie 60 sekund. Zwracamy też uwagę ile słów wymieniło w ciągu pierwszych piętnastu sekund, ponieważ liczba słów podanych w tym czasie dostarcza dodatkowej wiedzy na temat procesów poznawczych [56]. Istnieje pewien specyficzny wzorzec fluencji słownej. W ciągu pierwszych piętnastu sekund dzieci i dorośli podają gotowy, dostępny zestaw często używanych słów, który automatycznie aktywizuje się w celu ich podania. Z czasem zestaw ten wyczerpuje się i poszukiwanie nowych słów wymaga większego wysiłku. Etap poszukiwania jest zwykle mniej efektywny, a tym samym zależy bardziej od funkcji wykonawczych. Tak więc dobre wyniki w fluencji słownej zależą od skuteczności zarówno automatycznego jak i kontrolowanego przetwarzania. Hurks i zespół [56] zauważyli ponadto, że dzieci zdrowe w 9 roku życia z większą łatwością wykonują zadania dotyczące fluencji z danej kategorii SCF niż zadania dotyczące podawania wyrazów na daną literę ILF. Jest to wyjaśniane tym, że fluencja typu ILF jest zależna bardziej niż fluencja SCF od płatów czołowych, a struktura ta dojrzewa przez cały okres dzieciństwa i później, w okresie dojrzewania i dorosłości. Autorzy zwracają także uwagę, że testy w zakresie fluencji słownej zależą również od środowiska w jakim wychowuje się dziecko. Dzieci, które mają korzystne warunki środowiskowe podają więcej wyrazów w tym badaniu.

W celu oceny ilościowej testów fluencji wprowadzono parametry Flu15 i Flu 60, czyli sumę wyrazów wszystkich kategorii wymienionych po 15 sekundach i po 60 sekundach. Jest to jeden z elementów oceny tych testów; pozostałe elementy analizy nie poddają się w sposób jednoznaczny kwantyfikacji i podlegają ocenie jakościowej. Wprowadzenie parametrów Flu15 i Flu60 jest metodologicznie uzasadnione, co potwierdzają doniesienia literatury [57, 58].

Test prozodii językowej to jeden testów baterii RHLB-PL – Bateria Testów do Badania Funkcji Językowych i Komunikacyjnych Prawej Półkuli Mózgu. Jest to polska adaptacja metody *Right Hemisphere Language Battery* Karen Bryan autorstwa Emilii Łojek [59]. Bateria RHLB – PL jest baterią dla dorosłych, ale podtest badania prozodii został zastosowany do badania dzieci ze względu na to, że rozumienie intonacji jest wczesnie osiąganą funkcją. Ponadto autorka baterii wykonała badania Testem prozodii z RHLB-PL w grupie dzieci przedszkolnych i uznaje go za możliwy do badania dzieci (informacja ustna prof. E. Łojek, 2010)

Badanie prozodii opiera się na badaniu brzmieniowych właściwości mowy nakładających się na głoskowy, sylabiczny i wyrazowy ciąg wypowiedzi. Należą do nich akcent, intonacja i iloczyn.

Test ten składa się z części A i B. Część A bada prozodię emocjonalną, część B prozodię językową. Test prozodii emocjonalnej to 16 zdań bezsensownych wypowiedzianych przez lektora i odtwarzanych z nagrania wykonanego przez profesjonalnego aktora. Jest składową baterii dostępnej w Pracowni Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego w Warszawie. Każde ze zdań jest wypowiedziane z inną intonacją emocjonalną w obrębie trzech emocji: radość, smutek lub złość. Odpowiedzi osoby badanej zaznaczane są w arkuszu. Część B to również 16 zdań bezsensownych nagranych przez lektora. Zdania te są wypowiedzane jako rozkaz, twierdzenie lub jako pytanie. Odpowiedzi zaznaczane są w arkuszu – odpowiedź prawidłowa jako 1, odpowiedź nieprawidłowa 0. Suma uzyskanych punktów – odpowiedzi prawidłowych, stanowi ilościowy wynik testu, stąd uzyskano parametry PE i PJ. Maksymalna wartość parametrów PE i PJ wynosi dla każdego z nich 16.

Każdy opiekun dziecka ponadto wypełniał ankietę dotyczącą dziecka składającą się z 96 stwierdzeń punktowanych 0 – 1.

Rodzice lub opiekunowie prawni dzieci odpowiedzieli na pytania ankiety odnoszącej się do problemów zdrowotnych, psychologicznych, a także warunków środowiskowych dzieci. Ten ostatni element nie był całościowo przedmiotem analizy w niniejszej pracy, ponieważ służy jako źródło informacji o stanie zdrowia i rozwoju dziecka. Niektóre dane zostały wykorzystane w charakterystyce grupy.

3.8 Metody statystyczne

Analizę statystyczną wyników przeprowadzono przy użyciu programu statystycznego Statistica 9.0 PL (Statsoft). Za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

Zgodność danych z rozkładem normalnym badano testem Lileforsa. Do porównania zmiennych spełniających kryteria rozkładu normalnego użyto testu t-Studenta lub testu Chi².

Do porównania wyników niespełniających rozkładu normalnego użyto testów nieparametrycznych U-Manna-Whitneya i testu Kołomogorowa-Smirnowa.

Wartość predykcyjną czynników oceniano przy pomocy modułu regresji wielorakiej (*multiple regression*) i analizy wariancji ANOVA.

Korelacje badano testem R Spearmana.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji ds. Etyki Badań z Udziałem Ludzi jako Osób Badanych, działającej przy Instytucie Psychologii Uniwersytetu im. A. Mickiewicza w Poznaniu.

Część badań prezentowanych w niniejszej pracy została sfinansowana w ramach pracy statutowej nr K/ZDS/002895.

4. WYNIKI

4.1 Ocena morfologii mózgowia pod kątem występowania zmian patologicznych, anomalii i wariantów rozwojowych

Ocena obrazów uzyskanych w badaniu MR mózgowia ujawniła obecność wariantów anatomicznych oraz, w nielicznych przypadkach, anomalii rozwojowych takich jak np torbiele pajęczynówki, a także nieprawidłowości typu pojedynczych ognisk demielinizacji, nie mających znaczenia chorobowego, zarówno w grupie kontrolnej jak i w narażonej na działanie alkoholu w życiu płodowym. Zestawiono je w tabeli 5.

Tabela 5. Rozpoznane zmiany w obrębie mózgowia w grupach kontrolnej i FASD

	Norma %	Asymetria komórek bocznych %	Jama przegrrody przezroczystej %	Torbiel pajęczynówki %	Zmiany demielinizacyjne %	Inne %
Grupa kontrolna	60,7	17,9	28,5	7,1	7,1	14,2
Grupa FASD	66,3	15,2	28	3,2	7,6	31,5
p	0,48	0,22	0,56	0,11	0,32	0,1

Użyta w tabeli kategoria „inne” zawiera stwierdzone w opisie morfologii mózgowia odchylenia od stanu prawidłowego takie jak: torbiel szyszynki, pojedyncze, drobne ogniska porencefalii, niewielkie odcinkowe poszerzenie przestrzeni podpajęczynówkowej, duży zbiornik wielki. Jednak każde z nich występowało w 1-3 przypadkach w grupie FASD lub grupie kontrolnej i ze względu na małą liczbę bezwzględna nie podlegało osobno analizie statystycznej.

Nie zaobserwowano statystycznie znamiennych różnic w częstości występowania nieprawidłowości pomiędzy grupą kontrolną, a grupą FASD.

Następnie analizowano występowanie powyższych nieprawidłowości i wariantów rozwojowych w podgrupach grupy FASD. Oceniano w ten sposób czy częstość ich występowania wzrasta wraz z nasileniem objawów narażenia na alkohol w życiu płodowym.

Tabela 6. Rozpoznane zmiany w obrębie mózgowia w podgrupach grupy FASD

	Norma %	Asymetria komórek bocznych %	Jama przegrrody przeczystej %	Torbiel pajęczynówki %	Zmiany demielinizacyjne %	Inne %
ARND	71	19	28,5	4,7	14,3	28,5
pFAS	57,7	23	19,2	0	0	26,9
FAS	68,9	8,9	26,7	4,5	8,8	35
p	0,43	0,31	0,28	0,56	0,39	0,27

Porównanie częstości występowania tych zmian w podgrupach FAS, pFAS i ARND również nie wykazało znamienych statystycznie różnic. Przeprowadzone obserwacje świadczą, że wykrycie w badaniu MR mózgowia anomalii i wariantów rozwojowych oraz niemych klinicznie zmian patologicznych, nie stanowi wyróżnika w diagnostyce zaburzeń, związanych z narażeniem płodu na alkohol. Częstość występowania wariantów anatomicznych i innych nieprawidłowości stwierdzanych w badanych podgrupach grupy FASD nie różniła się statystycznie znamienne.

4.2 Ocena ciała modelowego

Opierając się na doniesieniach z literatury przedmiotu oraz własnych badaniach pilotażowych stwierdzono, że narażenie na alkohol w życiu płodowym może wywoływać zmiany wielkości i kształtu ciała modelowego. Ciało modelowe jest dużą strukturą, łatwo identyfikowalną w badaniu obrazowym mózgowia, z czego wynika stosunkowa łatwość i powtarzalność pomiarów.

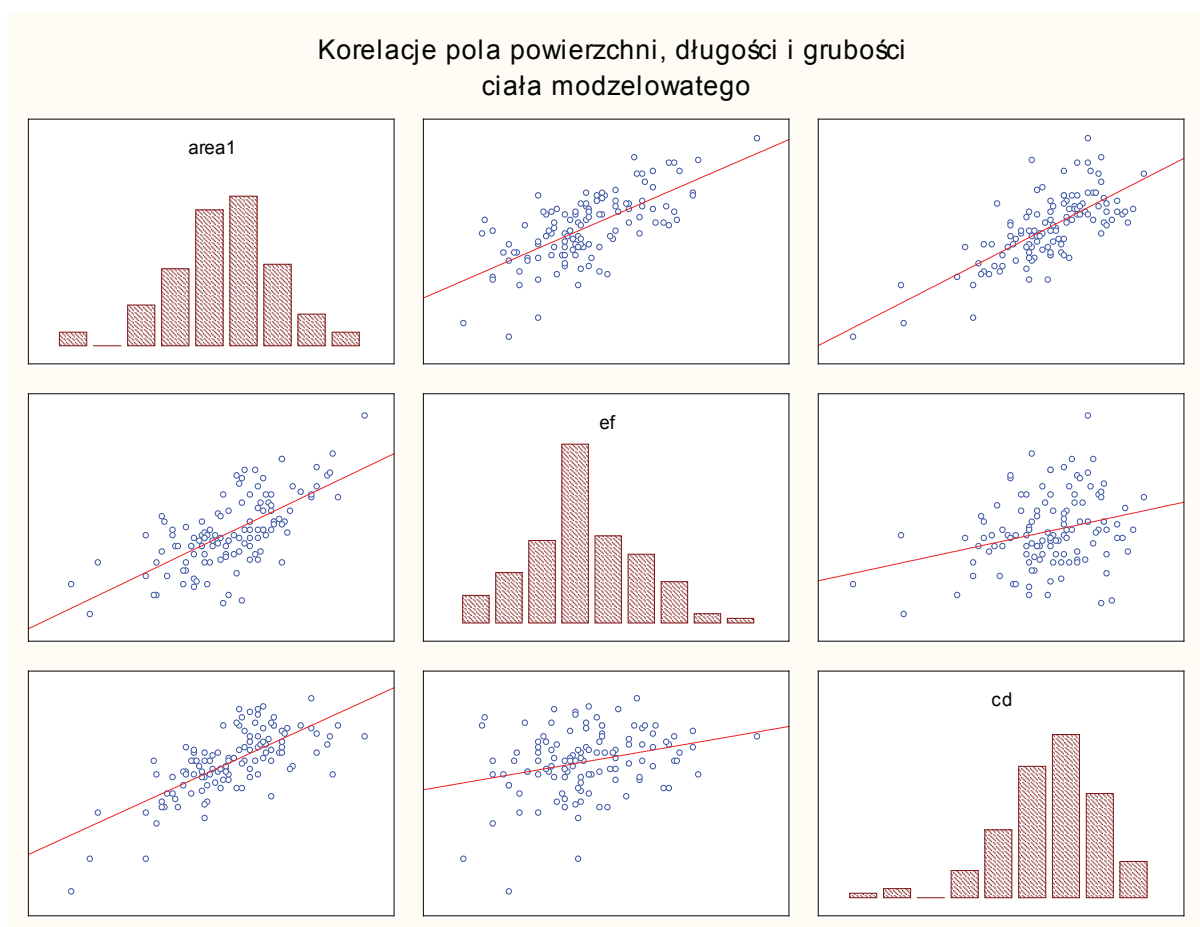
Dokonano analizy pomiarów ciała modelowego i mózgu wykonywanych na przekroju strzałkowym w linii środkowej ciała (*midsagital*) zgodnie z protokołem zawartym w metodyce pracy. Oceniano także wskaźniki będące względnymi stosunkami wartości tych parametrów w celu eliminacji zmienności wynikającej ze zróżnicowanego wieku w grupach.

4.2.1. Pomiary ciała modelowego w grupie FASD i grupie kontrolnej

Dokonano analizy pomiarów ciała modelowego grupach kontrolnej oraz FASD. Wyniki zestawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Porównanie pomiarów w grupie FASD i grupie kontrolnej

Parametr	Grupa kontrolna		Grupa FASD		p
	średnia	SD	średnia	SD	
A1	4,98	0,59	4,29	1,01	0,000158
A2	95,29	8,55	90,13	8,57	0,008399
A1/A2	0,05	0,005	0,04	0,01	0,018181
AB	164,37	7,11	159,67	8,72	0,010320
AC	38,15	2,16	38,41	3,16	0,21
DB	57,0	5,54	56,1	6,1	0,18
AC/AB	0,23	0,01	0,24	0,01	0,022372
DB/AB	0,34	0,02	0,35	0,02	0,29
CD/AB	0,42	0,02	0,40	0,03	0,048557
EF	3,72	0,82	2,92	0,99	0,000134
CD	69,21	4,0	65,14	4,59	0,000572



Rycina 3. Rozkład wartości parametrów A1, EF i CD w całej grupie dzieci (kontrolnej i FASD)

Stwierdzono, że w grupie FASD pola powierzchni przekrojów strzałkowych mózgu i ciała modelowego są statystycznie znamienne mniejsze niż w grupie kontrolnej (tabela 7). Taką samą zależność potwierdzono dla stosunku powierzchni przekroju strzałkowego ciała modelowego do powierzchni przekroju strzałkowego mózgu ($A1/A2$). Również wymiar strzałkowy mózgu był statystycznie znamienne mniejszy w grupie FASD. Pomiary dotyczące długości ciała modelowego i jego grubości również wykazywały znamienne statystycznie różnice między grupami – w grupie FASD były statystycznie znamienne mniejsze. Podobnie wprowadzone parametry względne AC/AB i CD/AB , różniły się statystycznie znamienne pomiędzy analizowanymi grupami, co świadczy o relatywnym skróceniu ciała modelowego u dzieci z grupy FASD.

Pole powierzchni przekroju strzałkowego ciała modelowego, jest związane z jego długością i grubością. Parametry te korelowały ze sobą znamienne statystycznie zarówno w grupie kontrolnej jak i FASD, czego graficzną analizę przedstawia rycina 3.

Przedstawione wyniki potwierdzają hipotezę o różnicach wielkości i budowy ciała modelowego pomiędzy grupą kontrolną i grupą FASD.

Powyższe informacje wskazujące na różnice wymiarów ciała modelowego pomiędzy grupą FASD i kontrolną pozwalają na opis zjawiska, jednak nie stanowią kryteriów diagnostycznych dających możliwość wnioskowania u pojedynczego pacjenta. Dlatego przeprowadzono dodatkową analizę mającą udzielić odpowiedzi na pytanie, czy wybrane normy pomiarów mogą być czynnikiem predykcyjnym dla grupy FASD. Ponieważ przeprowadzone badania mają charakter pionierski i brak jest w literaturze przedmiotu norm dla badanych w niniejszej pracy wymiarów ciała modelowego, przyjęto arbitralnie poziomy odcięcia dla poszczególnych parametrów. Przyjęty poziom odcięcia dzielił wyniki pomiarów na dwie klasy – wysoką i niską. Wartość odcięcia na poziomie zbliżonym do średniej dla grupy kontrolnej podyktowany był koniecznością uzyskania podgrup o odpowiedniej i zrównoważonej liczebności. Wzięto pod uwagę wyłącznie parametry, które różniły się znamienne statystycznie pomiędzy grupą FASD i kontrolną. Parametry, które nie różnicowały grup we wcześniej przeprowadzonej analizie, z definicji nie mogły być czynnikami predykcyjnymi i nie objęto ich analizą ANOVA. Przyjęto następujące wartości:

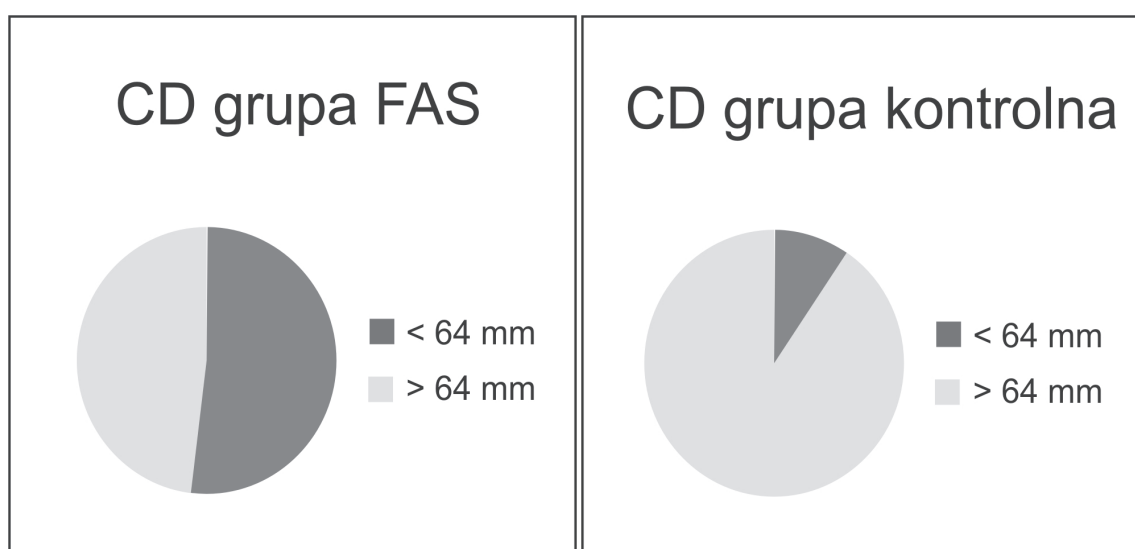
$A1 - 4,5 \text{ cm}^2$, $A2 - 90 \text{ cm}^2$, $A1/A2 - 0,045$, $AB - 160 \text{ mm}$, $AC/AB - 0,235$, $CD/AB - 0,41$, $EF - 3\text{mm}$, $CD - 64\text{mm}$.

Używając powyższych wartości przeprowadzono jednowymiarową analizę wariancji (ANOVA). Analiza ta weryfikuje wartość predykcyjną poszczególnych czynników dla rozpoznania FASD. Wyniki zebrano w tabeli 8.

Tabela 8. Poziom istotności dla parametrów w analizie ANOVA różnicujących grupy FASD i kontrolną

Parametr	A1	A2	A1/A2	AB	AC/AB	CD/AB	EF	CD
p	0,0001	0,08	0,003	0,046	0,032	0,046	0,016	0,0012

Stwierdzono, że w tym ujęciu spośród badanych parametrów jedynie pole powierzchni przekroju strzałkowego mózgu (A2) nie jest czynnikiem predykcyjnym pozwalającym z dużym prawdopodobieństwem określić, czy badane dziecko pochodziło z grupy kontrolnej czy FASD. Pozostałe, czyli A1, A1/A2, AB, AC/AB, EF i CD w analizie jednowymiarowej były czynnikami predykcyjnymi.



Rycina 4. Rozkład wartości parametru A1 w grupach

Największe różnice (największy poziom istotności) obserwowano w parametrach związanych z powierzchnią przekroju strzałkowego ciała modelowego (A1). Analiza graficzna (rycina 4) wykazuje, że parametr ten nie różnicuje grup w sposób idealny, pomimo że był on najsilniej wyrażony. Występuje tu mniejsze prawdopodobieństwo stwierdzenia niskich wartości u dzieci z grupy kontrolnej (rozpoznanie fałszywie pozytywne), a większe prawdopodobieństwo stwierdzenia wysokiej wartości w grupie FASD (rozpoznanie fałszywie ujemne).

Należy również podkreślić, że dla zastosowania praktycznego wymagane jest opracowanie normogramów tych parametrów w zależności od grup wiekowych, co wymaga dalszych badań populacyjnych.

4.2.2 Pomiary ciała modzelowatego w podgrupach ARND, pFAS i ARND

W celu oceny zmienności badanych parametrów w zależności od nasilenia objawów narażenia na alkohol w życiu płodowym, analogiczną analizę, jak dla grup kontrolnej i FASD, przeprowadzono także dla poszczególnych podgrup grupy FASD (ARND, pFAS i FAS). Wyniki zestawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Wartości pomiarów w podgrupach grupy FASD

parametr	Grupa kontrolna N = 30		ARND N = 21		pFAS N = 26		FAS N = 45	
	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD
A1	4,98	0,59	4,81	0,79	4,41	0,96	3,97	1,02
A2	95,29	8,55	90,57	9,72	90,02	7,66	90,0	8,28
A1/A2	0,05	0,005	0,05	0,008	0,049	0,01	0,044	0,01
AB	164,37	7,11	161,67	9,4	160,02	7,63	158,52	9,01
AC	38,15	2,16	37,42	2,75	38,59	2,71	38,77	3,43
DB	57,0	5,54	55,52	5,88	55,90	6,29	56,49	5,98
AC/AB	0,23	0,01	0,23	0,01	0,24	0,01	0,24	0,01
DB/AB	0,34	0,02	0,34	0,02	0,34	0,02	0,35	0,02
CD/AB	0,42	0,02	0,42	0,023	0,4	0,02	0,39	0,03
EF	3,72	0,82	3,45	0,92	2,83	1,09	2,73	0,76
CD	69,21	4,0	68,73	3,46	65,51	4,09	63,25	6,49

Stwierdzono, że wartości parametrów opisujących wielkość ciała modzelowatego, tj A1, CD i EF wykazują tendencję do zmniejszania się wraz z nasileniem objawów związanych z narażeniem na alkohol w życiu płodowym.

Dlatego dokonano dodatkowej analizy istotności statystycznej różnic pomiędzy wynikami grupy kontrolnej w porównaniu z podgrupami ARND, pFAS i FAS. Wyniki zestawiono w tabeli nr 10.

Tabela 10. Różnice statystyczne pomiarów między podgrupami grupy FASD a grupą kontrolną

parametr			
	ARND vs kontrola	pFAS vs kontrola	FAS vs kontrola
A1	0,428369	0,004822	0,000003
A2	0,080485	0,030327	0,016784
A1/A2	0,327341	0,070214	0,000284
AB	0,382904	0,028986	0,005830
AC	0,452209	0,624445	0,569027
DB	0,440198	0,454525	0,722539

parametr			
	ARND vs kontrola	pFAS vs kontrola	FAS vs kontrola
DB/AB	0,554671	0,790142	0,228587
CD/AB	0,464399	0,094797	0,003887
EF	0,405263	0,000889	0,000011
CD	0,84	0,0023	0,00002

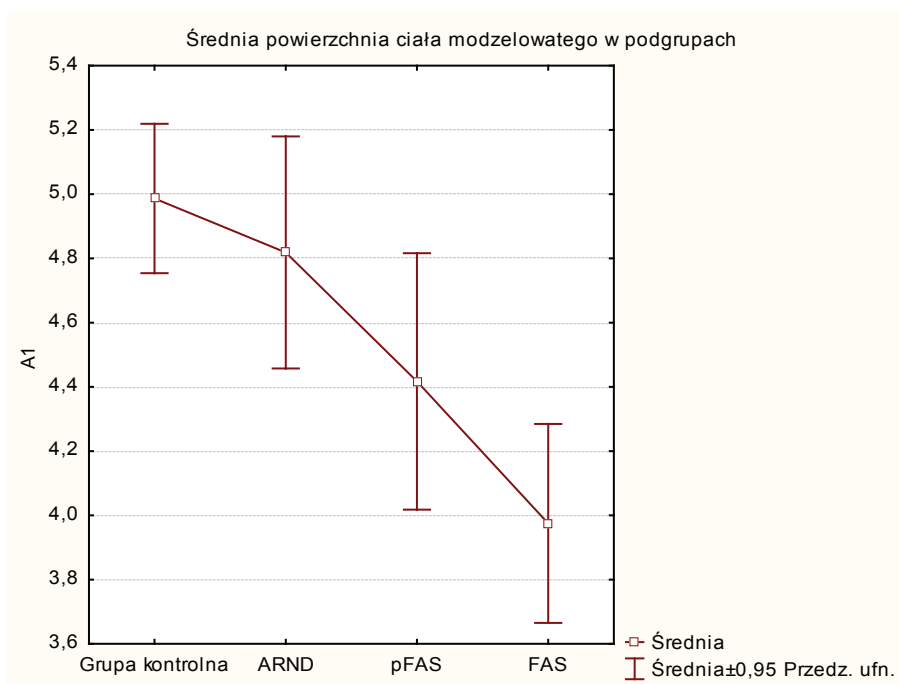
Stwierdzono, że wyniki dla grupy kontrolnej i grupy ARND były podobne (brak znamiennej statystycznie różnic), niezależnie od badanego parametru (tabela 10). Znamienne statystycznie różnice występują natomiast pomiędzy grupą kontrolną a podgrupami pFAS i FAS, przy czym dla grupy FAS są silniej wyrażone.

Wynika stąd, że zmiany w zakresie badanych parametrów powiązane są z nasileniem objawów wywołanych narażeniem na alkohol w życiu płodowym.

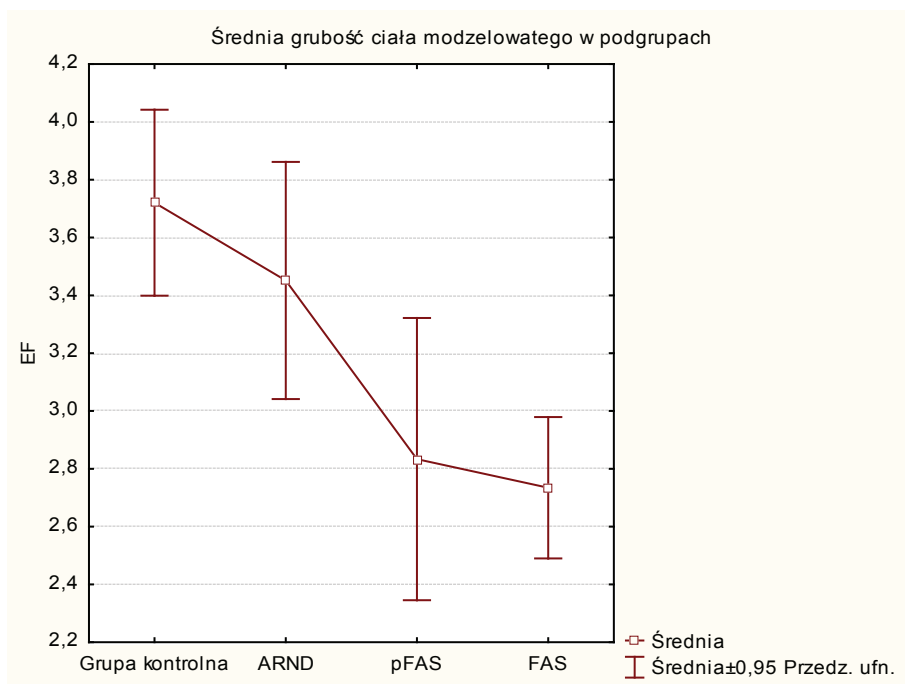
Należy zauważyć, że kwalifikacja dziecka do podgrupy grupy FASD oparta jest o cechy fenotypowe i testy neuropsychologiczne. Wyniki badanych pomiarów mogą potwierdzić tę kwalifikację.

W celu lepszego zobrazowania stwierdzonych zależności dokonano graficznej prezentacji wyników (rycina 5 a, b, c).

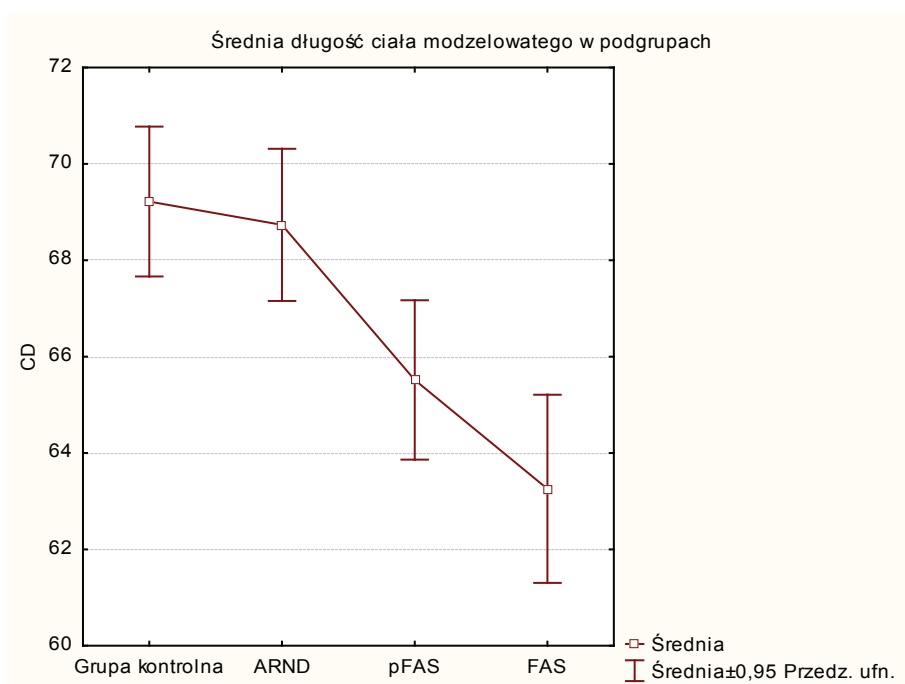
Wartości średnie przedstawianych parametrów były najniższe w grupie FAS, a w grupie ARND zbliżały się do poziomu grupy kontrolnej. Zjawisko to potwierdza, że oceniane parametry mogą mieć zastosowanie w diagnostyce FAS.



Rycina 5a. Pole powierzchni przekroju strzałkowego ciała modelowego w grupie kontrolnej i podgrupach grupy FASD



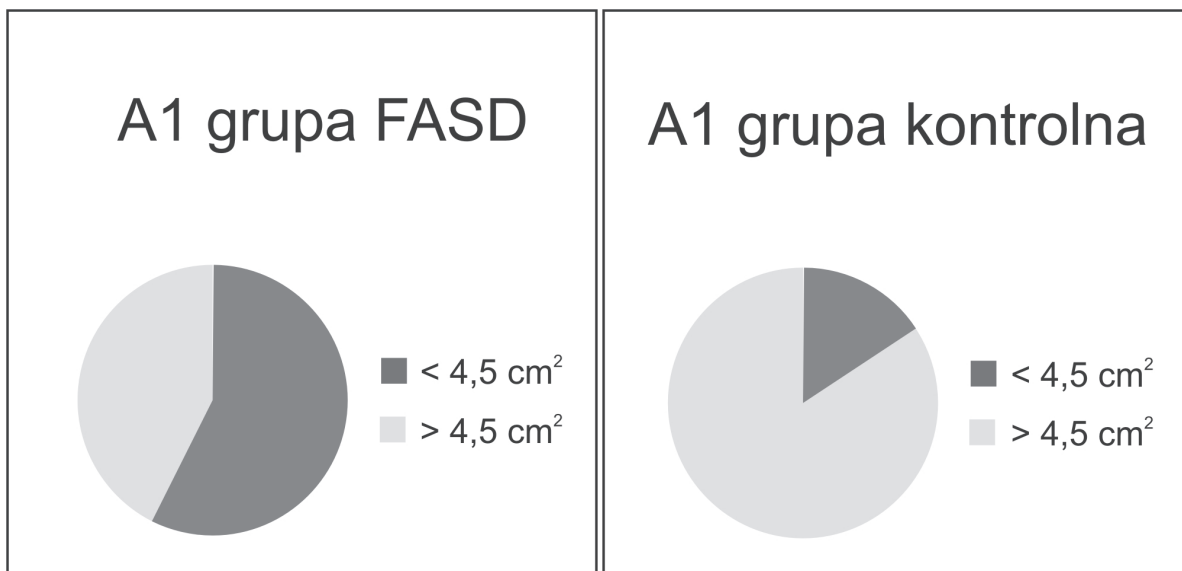
Rycina 5b. Grubość ciała modelowatego w grupie kontrolnej i podgrupach grupy FASD



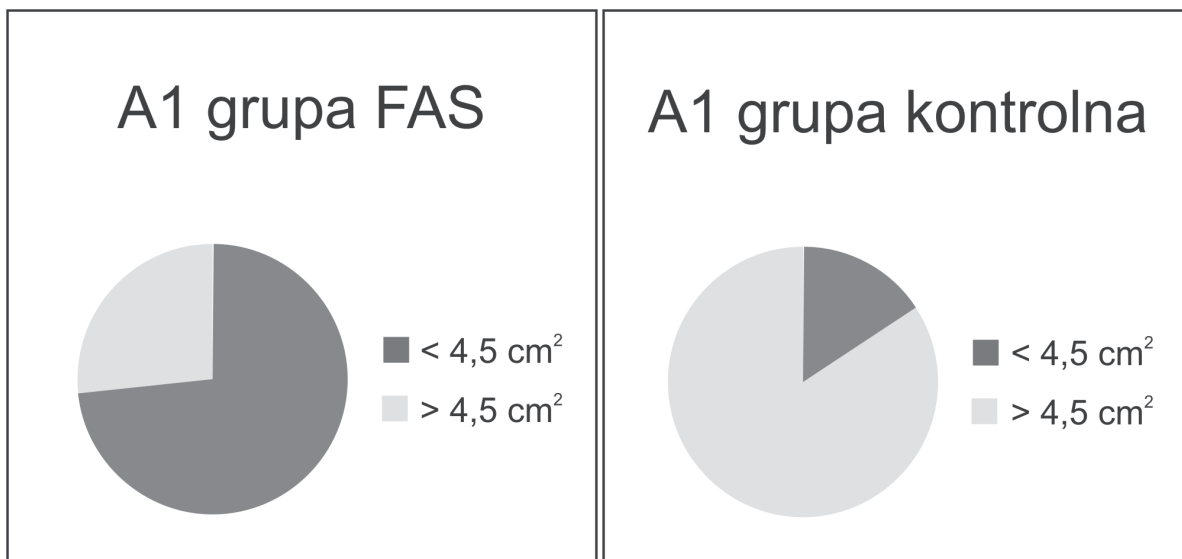
Rycina 5c. – Długość ciała modelowatego w grupie kontrolnej i podgrupach grupy FASD

Największe różnice w badanych parametrach obserwowano pomiędzy grupą kontrolną i podgrupą FAS. W celu oceny wartości diagnostycznej badanych parametrów w różnicowaniu pomiędzy grupą kontrolną i podgrupą FAS, przeprowadzono analizę w oparciu o poziomy odcięcia. Użyto takich samych poziomów odcięcia jak w przypadku analizy grupy kontrolnej i FASD. Prezentacja graficzna (Rycina 6. a, b, c) wyników wskazuje, że największe prawdopodo-

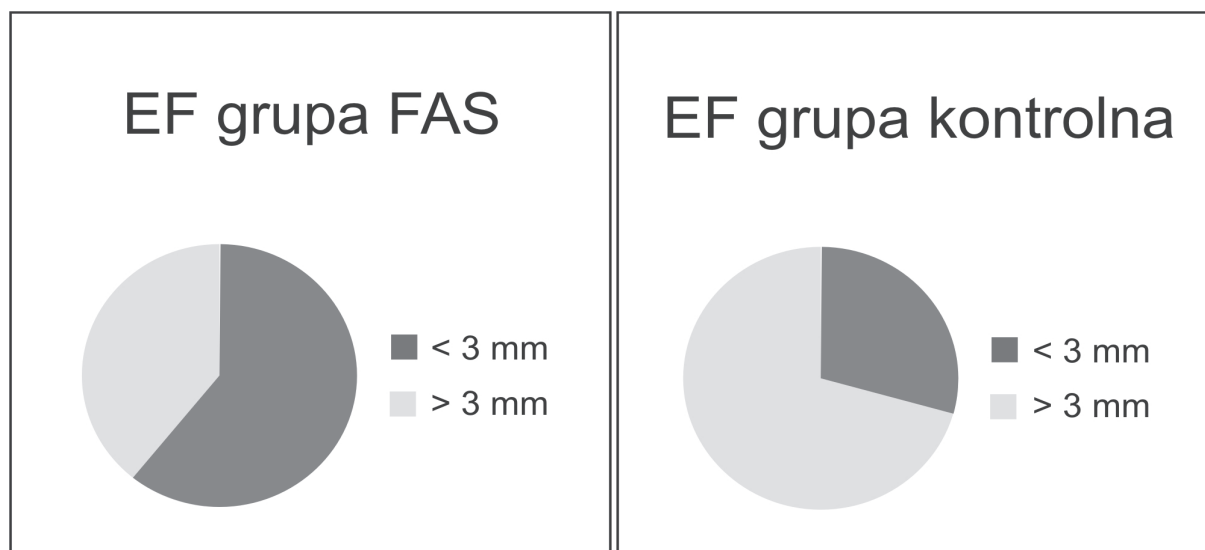
bieństwo fałszywie negatywnego rozpoznania FAS występuje w przypadku oceny długości ciała modelowego, a największe prawdopodobieństwo rozpoznania fałszywie pozytywnego przy ocenie grubości ciała modelowego.



Rycina 6a. Porównanie podgrupy FAS i grupy kontrolnej wg skategoryzowanego parametru A1 (pole powierzchni przekroju ciała modelowego)



Rycina 6b. Porównanie podgrupy FAS i grupy kontrolnej wg skategoryzowanego parametru EF (grubość ciała modelowego)



Rycina 6c. Porównanie podgrupy FAS i grupy kontrolnej wg skategoryzowanego parametru CD (długość ciała modelowego)

Uzyskane wyniki potwierdzają przydatność pomiarów ciała modelowego w diagnostyce FAS.

W celu statystycznej oceny różnic pomiędzy podgrupami FASD w zakresie pełnego panelu dokonanych pomiarów przeprowadzono analizę statystyczną (tabela 11)

Tabela 11. Różnice statystyczne pomiarów między podgrupami grupy FASD

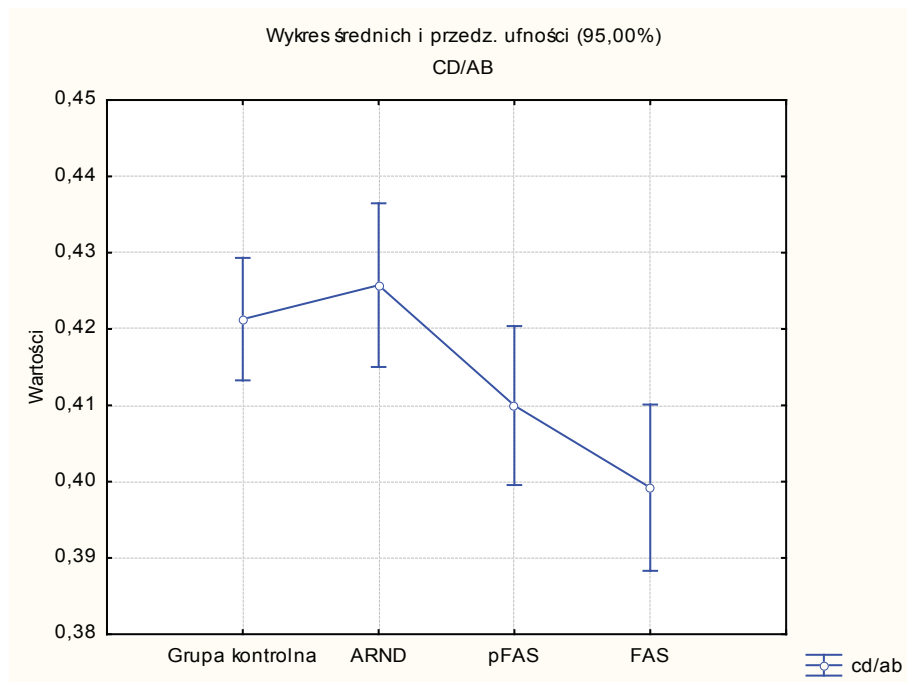
parametr	ARND vs FAS	ARND vs pFAS	FAS vs pFAS
	(p)	(p)	(p)
A1	0,000793	0,097530	0,144551
A 2	0,891395	0,742512	0,938596
A1/A2	0,000726	0,041129	0,141268
AB	0,157348	0,438413	0,502667
AC	0,291649	0,205039	0,882226
DB	0,468660	0,991547	0,798846
AC/AB	0,001902	0,025524	0,581308
DB/AB	0,031070	0,405406	0,196740
CD/AB	0,001338	0,041003	0,301886
EF	0,003152	0,025788	0,938596
CD	0,0002	0,006	0,21

Stwierdzono, że pole powierzchni przekroju ciała modelowego w płaszczyźnie strzałkowej było statystycznie znamienne większe u dzieci z ARND w porównaniu do dzieci z FAS, natomiast nie różnicowało grup ARND i pFAS oraz FAS i pFAS.

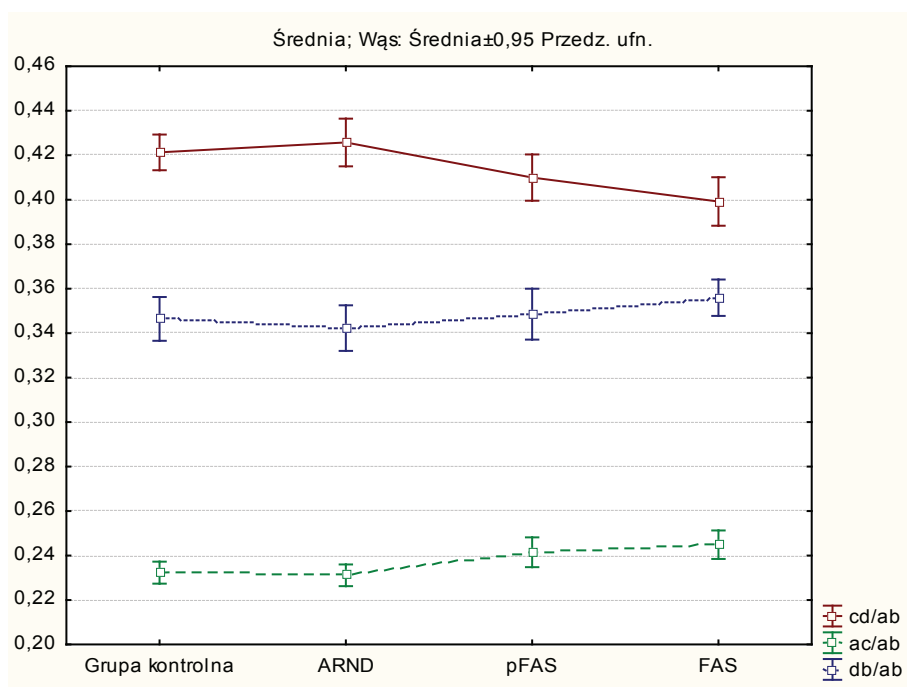
Długość i grubość ciała modzelowatego różnicowały podgrupę ARND od podgrup FAS i pFAS, natomiast nie różniły się statystycznie znamienne pomiędzy podgrupami FAS i pFAS. Pole powierzchni przekroju mózgu w płaszczyźnie strzałkowej oraz odpowiednie wymiary liniowe mózgu (AB, AC, DB) nie różniły się statystycznie znamienne pomiędzy podgrupami.

Do analizy użyto również wartości względnych, to znaczy stosunków odpowiednich parametrów mierzonych w płaszczyźnie strzałkowej w linii środkowej, takich jak: stosunek pola powierzchni przekroju ciała modzelowatego do pola powierzchni przekroju mózgu ($A1/A2$), stosunek wymiaru podłużnego ciała modzelowatego do wymiaru podłużnego mózgu (CD/AB), stosunek odległości bieguna płata czołowego mózgu od kolana ciała modzelowatego do wymiaru podłużnego mózgu (AC/AB), stosunek odległości bieguna płata potylicznego mózgu od płata ciała modzelowatego do wymiaru podłużnego mózgu (DB/AB). Zastosowanie powyższych wartości względnych miało za zadanie uniezależnić w pewnym stopniu uzyskane wyniki pomiarów od nieliniowego wzrostu poszczególnych struktur mózgu w procesie jego rozwoju w wieku dziecięcym. Jak wykazano (tabela 7), zarówno pola powierzchni przekroju strzałkowego ciała modzelowatego i pole powierzchni przekroju strzałkowego mózgu różnią się statystycznie znamienne pomiędzy grupą kontrolną i FASD, ale i taka zależność istnieje dla stosunku tych pól. Odległość od bieguna płata czołowego mózgu do kolana ciała modzelowatego (AC) nie różni się statystycznie znamienne między grupą kontrolną a grupą FASD, natomiast stosunek AC do AB (wymiar podłużny mózgu) różni się znamienne pomiędzy tymi grupami. Może to świadczyć o relatywnym skróceniu ciała modzelowatego u dzieci z FASD. Przesłankę tę potwierdza znamienna statystyczna różnica, pomiędzy stosunkiem wymiaru podłużnego ciała modzelowatego, do wymiaru podłużnego mózgu w grupach kontrolnej i FASD. Należy zwrócić przy tym uwagę, że zarówno wymiar DB (odległość bieguna płata potylicznego mózgu od płata ciała modzelowatego), jak i stosunek DB/AB nie różnią się pomiędzy grupami. Mogłoby to sugerować, że relatywne zmniejszenie wymiaru podłużnego ciała modzelowatego może być wywołane zmianą jego kształtu w zakresie kolana ciała modzelowatego. Analiza stosunku długości ciała modzelowatego do wymiaru podłużnego mózgu (CD/AB) w podgrupach FASD (rycina 7) wskazuje, że względne skrócenie ciała modzelowatego pogłębia się wraz z nasileniem objawów ekspozycji na alkohol w życiu płodowym.

Przy tym u dzieci z podgrupy ARND nie obserwuje się różnic w porównaniu z grupą kontrolną. W podgrupach FASD zmienia się zarówno proporcja AC/AB jak i proporcja DB/AB (rycina 8).



Rycina 7. Parametr CD/AB w podgrupach FASD i grupie kontrolnej



Rycina 8. Parametry względne opisujące ciało modelowate w podgrupach grupy FASD i grupie kontrolnej.

Analiza statystyczna (tabela 11) wykazała, że różnice są silniej wyrażone dla proporcji AC/AB (brak znamiennej statystycznie różnicy DB/AB pomiędzy podgrupami pFAS i FAS), co dodatkowo potwierdzono analizą regresji wielowymiarowej. Może to potwierdzać sugerowane powyżej „przesunięcie” kolana ciała modelowatego ku tyłowi.

Analiza wyników wykonanych pomiarów wskazuje na zmniejszenie ciała modzelowatego w grupie dzieci narażonych na działanie alkoholu w życiu płodowym, szczególnie w podgrupie wykazującej pełnoobjawowy FAS. Zaobserwowane zjawiska można odnieść zarówno do samego narażenia na alkohol jako faktu, jak i skorelować z innymi objawami FAS (efekt dawki), co potwierdza znaczenie dokonanych obserwacji.

4.3 Ocena parametrów DWI

Dokonano analizy parametrów DWI u 22 dzieci z grupy kontrolnej i 52 dzieci z grupy narażonej na alkohol w życiu płodowym (FASD).

Oceniano intensywność sygnału DWI oraz wartości ADC w wybranych lokalizacjach:

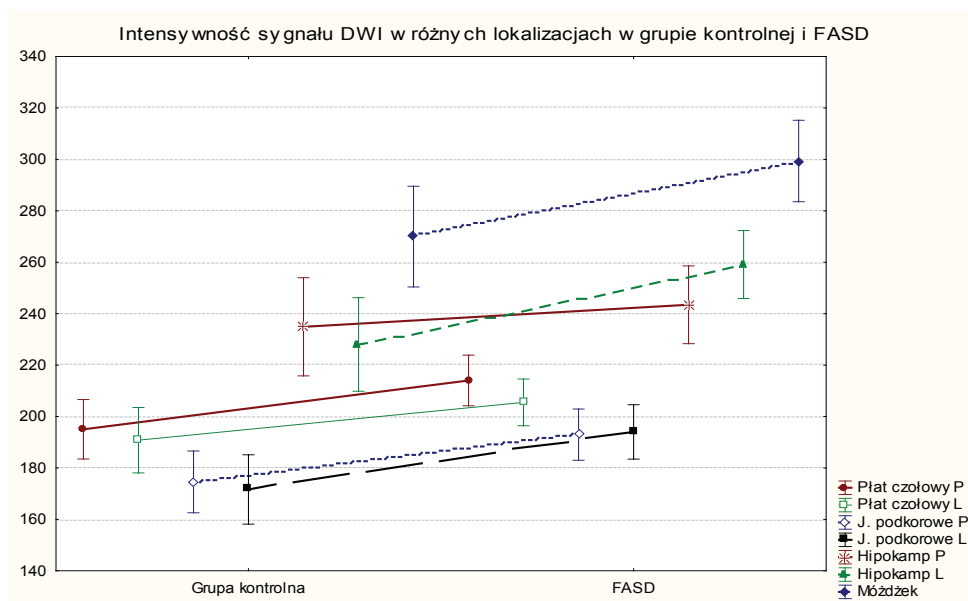
- płaty czołowe obustronnie
- jądra podkorowe obustronnie
- hipokampy obustronnie
- robak mózdzku.

4.3.1 Ocena intensywności sygnału DWI

Określono intensywność sygnału DWI w zaplanowanych lokalizacjach i stwierdzono, że we wszystkich przypadkach wartości liczbowe średnich są wyższe w grupie FASD w porównaniu do grupy kontrolnej (tabela 12, rycina 9).

Tabela 12. Intensywność sygnału DWI w grupie FASD i grupie kontrolnej

Lokalizacja	Grupa kontrolna średnia	SD	Grupa FASD średnia	SD
Płat czołowy prawy	195,03	26,04	214,01	35,36
Płat czołowy lewy	190,79	28,67	205,49	32,66
Jądra podkorowe prawe	174,58	27,13	192,95	35,86
Jądra podkorowe lewe	171,63	30,39	194,0	38,0
Hipokamp prawy	234,9	43,08	243,47	54,31
Hipokamp lewy	228,02	41,06	259,14	47,41
Mózdzek	269,98	44,18	299,38	56,93



Rycina 9. Intensywność sygnału DWI w grupie FASD i grupie kontrolnej

Następnie dokonano oceny istotności statystycznej różnic wartości intensywności sygnału DWI pomiędzy grupami FASD i kontrolną w poszczególnych lokalizacjach. W większości badanych lokalizacji różnica między grupami była znamienna statystycznie (tabela 13). Wyjątek stanowiły wartości intensywności sygnału DWI dla lewego płata czołowego i prawego hipokampa. Zjawisko to może wynikać z niejednorodnej dystrybucji uszkodzeń mózgu wywołanych alkoholem, jak również ze zbyt małej liczebności grup.

Tabela 13. Porównanie grupy kontrolnej i FASD ze względu na intensywność sygnału DWI

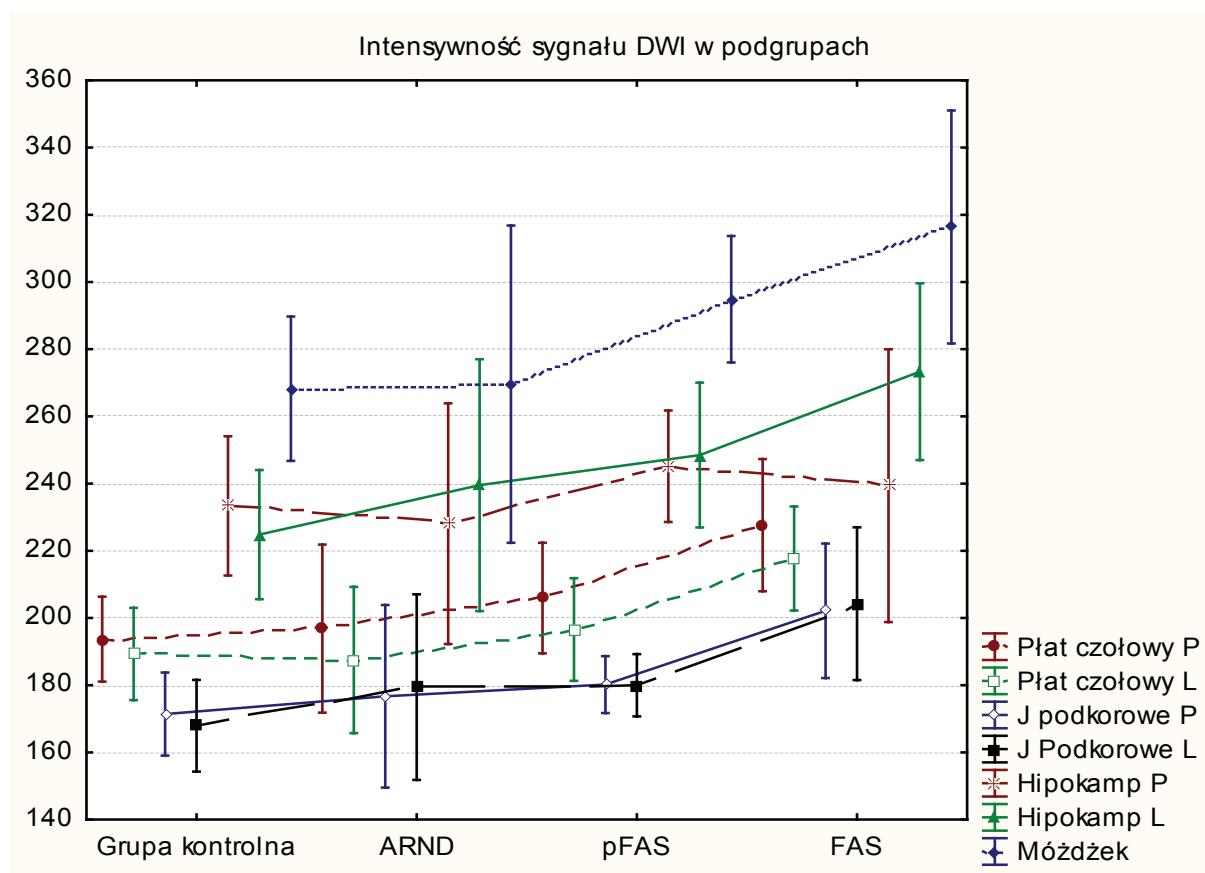
Intensywność sygnału DWI	p
Płat czołowy prawy	0,034
Płat czołowy lewy	0,063
Jądra podkorowe prawe	0,037
Jądra podkorowe lewe	0,018
Hipokamp prawy	0,24
Hipokamp lewy	0,006
Mózdzek	0,018

Dokonano również analizy wartości intensywności sygnału DWI w poszczególnych podgrupach FASD. Stwierdzono, że wartości te we wszystkich lokalizacjach – za wyjątkiem prawego hipokampa – wykazywały wzrost zgodny z nasileniem objawów wywołanych działaniem alkoholu w życiu płodowym. Wartości średnich w poszczególnych lokalizacjach były zawsze niższe w grupie kontrolnej niż w podgrupie ARND i rosły wraz z nasileniem objawów ekspozycji na alkohol w życiu płodowym. Wyniki przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Intensywność sygnału DWI w podgrupach grupy FASD

Lokalizacja	FAS średnia	SD	pFAS średnia	SD	ARND śred- nia	SD
Płat czołowy prawy	230,28	35,80	207,62	29,71	201,08	35,29
Płat czołowy lewy	220,05	30,73	199,85	29,95	193,81	33,27
Jądra podkorowe prawe	205,84	37,03	183,22	19,77	188,31	45,56
Jądra podkorowe lewe	208,12	41,15	182,10	19,44	190,40	46,45
Hipokamp prawy	246,36	73,09	244,79	31,04	238,20	51,61
Hipokamp lewy	277,22	47,66	249,12	39,94	248,28	51,32
Mózdzek	319,07	60,09	295,91	40,44	278,59	64,61

Analiza graficzna zawarta na rycinie 10 obrazuje wzajemne relacje opisywanych wartości średnich intensywności sygnału DWI w grupie kontrolnej i podgrupach grupy FASD. Jednakże analiza statystyczna obejmująca jednocześnie wszystkie te grupy (test dla wielu grup) nie wykazała istotności statystycznej opisywanego zjawiska.



Rycina 10. Intensywność sygnału DWI w podgrupach grupy FASD

Ponadto przeprowadzono analizę statystyczną różnic pomiędzy poszczególnymi grupami. Stwierdzono, że wartości intensywności sygnału DWI są statystycznie znamienne wyższe w podgrupie FAS w porównaniu z grupą kontrolną. Nie obserwowano znamienności statystycznej różnic między grupą kontrolną i pFAS, grupą kontrolną i ARND, ARND i pFAS, a także pFAS i FAS. Podgrupa ARND uzyskała statystycznie znamienne niższe wartości DWI w płatach czołowych w porównaniu z grupą FAS. Wyniki przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15. Różnice statystyczne w intensywności sygnału DWI w podgrupach grupy FASD

	Grupa kontrolna vs FAS	ARND vs FAS	Grupa kontrolna vs pFAS	pFAS vs FAS	Grupa kontrolna vs ARND	ARND vs pFAS
Płat czołowy prawy	0,003866	0,048041	0,21	0,42	0,22	0,09
Płat czołowy lewy	0,006809	0,034367	0,38	0,62	0,41	0,11
Jądra podkorowe prawe	0,005812	0,08	0,57	0,8	0,56	0,23
Jądra podkorowe lewe	0,006294	0,12	0,63	0,77	0,62	0,31
Hipokamp prawy	0,09	0,1	0,4	0,61	0,73	0,29
Hipokamp lewy	0,002758	0,069	0,09	0,12	0,68	0,41
Mózdzek	0,005363	0,18	0,27	0,46	0,33	0,09

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują, że wpływ alkoholu w życiu płodowym na rozwijający się ośrodkowy układ nerwowy, wyraża się również wzrostem intensywności sygnału DWI w różnych lokalizacjach w obrębie mózgowia. Intensywność sygnału DWI rośnie wraz z nasileniem objawów wywołanych ekspozycją na alkohol w życiu płodowym i osiąga znamienne statystycznie różnicę pomiędzy grupą kontrolną a grupą pełnoobjawowego FAS. Może się to przekładać na możliwość poszerzenia diagnostyki FASD o obrazowanie dyfuzyjne.

4.3.2 Analiza wartości widocznego współczynnika dyfuzji (ADC)

Uzyskane wyniki wartości ADC we wszystkich grupach i lokalizacjach mieściły się w przedziale 0,0007 – 0,0009. Nie stwierdzono żadnych statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wartości ADC. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabelach 16 i 17.

Tabela 16. Porównanie wartości ADC w grupie kontrolnej i grupie FASD

	Grupa kontrolna		Grupa FASD	
	Średnia	SD	średnia	SD
Płat czołowy prawy	0,0007	0,00004	0,0007	0,00003
Płat czołowy lewy	0,0008	0,00005	0,0007	0,00011
Jądra podkorowe prawe	0,0007	0,00003	0,0007	0,00005
Jądra podkorowe lewe	0,0007	0,00003	0,0007	0,00005
Hipokamp prawy	0,0009	0,00006	0,0009	0,00006
Hipokamp lewy	0,0009	0,00005	0,0009	0,00007
Robak mózdzku	0,0007	0,00007	0,0008	0,00007

Tabela 17. Analiza statystyczna różnic wartości ADC pomiędzy grupami kontrolną i FASD oraz kontrolną i FAS (wartość p)

	Grupa kontrolna vs FASD	Grupa kontrolna vs FAS
Płat czołowy prawy	0,66	0,237
Płat czołowy lewy	0,10	0,969
Jądra podkorowe prawe	0,4	1,0
Jądra podkorowe lewe	0,89	0,5
Hipokamp prawy	0,286	0,59
Hipokamp lewy	0,911	0,74
Robak mózdzku	0,60	0,98

Na podstawie przeprowadzonych badań nie stwierdzono przydatności obliczania wartości ADC w diagnostyce zaburzeń wywołanych ekspozycją na alkohol w życiu płodowym.

4.4 Wyniki testów psychologicznych

Nieodzownym elementem diagnostyki FASD jest ocena psychologiczna dzieci, która w dużej mierze jest oparta o wystandaryzowane testy psychologiczne. U wszystkich dzieci z gru-

py kontrolnej oraz grupy FASD przeprowadzono testy WISC-R, fluencji słownej oraz prozodii językowej i emocjonalnej, które należą do grupy testów stosowanych przez placówki psychologiczne zajmujące się problemami wieku rozwojowego. Odniesiono ich wyniki do wyników pomiarów ciała modzelowatego.

4.4.1 Współczynnik inteligencji IQ

Na podstawie przeprowadzonego testu inteligencji określono współczynnik inteligencji IQ w wydzielonych grupach i podgrupach. Wyniki przedstawiono w tabeli 18.

Tabela 18. Rozkład współczynnika IQ w grupie kontrolnej i podgrupach grupy FASD (ARND, pFAS, FAS)

Grupa	Średnia	Minimum	Maksimum	SD
Grupa kontrolna	120,4286	96,00000	142,0000	11,50017
Grupa FASD	89,81522	41,00000	126,0000	18,27202
ARND	93,09524	55,00000	117,0000	17,65759
pFAS	94,88462	55,00000	121,0000	16,31521
FAS	85,35556	41,00000	126,0000	18,89102

Stwierdzono, że w grupie kontrolnej minimalne IQ było większe od średnich w całej grupie FASD oraz podgrupach ARND, pFAS i FAS. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że wartości IQ w całej grupie FASD oraz podgrupach były statystycznie istotnie niższe niż w grupie kontrolnej. Porównanie podgrup dzieci narażonych na działanie alkoholu wykazało, że jedynie grupy FAS i pFAS różniły się istotnie ($p=0,02$). Nie stwierdzono istotnych różnic między ARND i pozostałymi podgrupami. Średnia wartość IQ dla podgrupy ARND wynosiła 93,09, dla podgrupy pFAS 94,88 a dla podgrupy FAS 85,35. Brak istotnej statystycznie różnicy współczynnika IQ pomiędzy podgrupami ARND i FAS ($p = 0,08$) biorąc pod uwagę użyte testy statystyczne, może wynikać z niewielkiej liczebności podgrupy ARND ($N = 21$).

4.4.1.1 Powiązania współczynnika IQ z pomiarami ciała modzelowatego

Jak wykazano w podrozdziale 4.2 wartości pomiarów ciała modzelowatego różnicują zarówno grupę FASD od grupy kontrolnej, jak i poszczególne podgrupy grupy FASD od grupy kontrolnej. Dlatego podjęto analizę mającą na celu porównanie zachowania się współczynnika IQ i pomiarów ciała modzelowatego w wyżej wymienionych grupach.

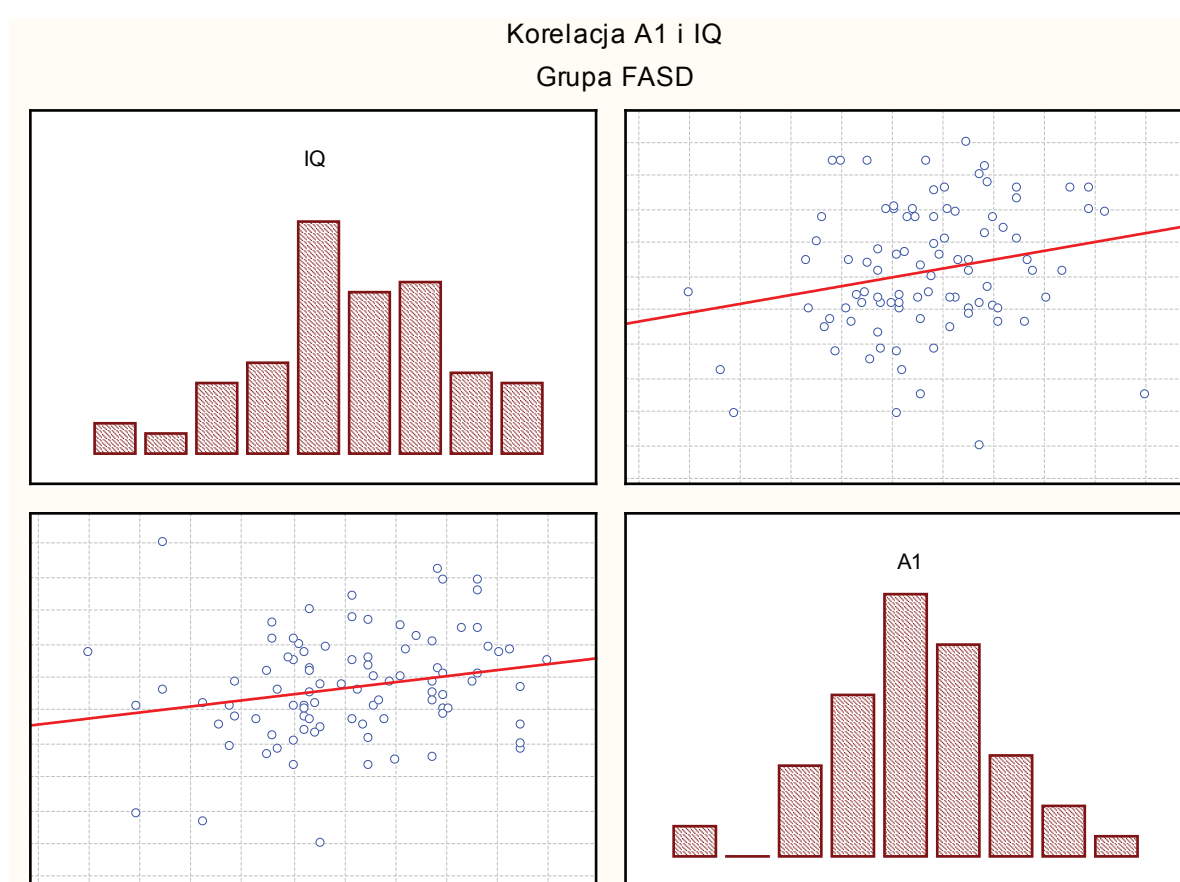
Wzięto pod uwagę korelacje współczynnika IQ z badanymi wymiarami ciała modzelowatego, mózgu i badanymi proporcjami tych wymiarów. Stwierdzono, że IQ koreluje z niektórymi

z parametrów, zarówno w całej grupie (grupa FASD i grupa kontrolna), jak i w podgrupach grupy FASD. Zestawienie współczynników korelacji prezentuje tabela 19.

Tabela 19. Współczynniki korelacji R (test Spearmana) pomiędzy IQ a poszczególnymi parametrami.

	A1	A2	A1/A2	AB	AC	DB	CD/AB	AC/AB	DB/AB	EF	CD
Cała grupa	0,3641	0,3107	0,2137	0,2927	0,0323	0,0812	0,1434	-0,178	-0,073	0,4053	0,3389
Grupa FASD	0,2257	0,2088	0,1418	0,2076	0,0467	0,0374	0,1025	-0,103	-0,104	0,2717	0,2546

Statystycznie istotne współczynniki korelacji stwierdzono dla wymiarów A1 (rycina 11), A2, AB, EF i CD. Zjawisko to obserwowano w grupie FASD. Natomiast w grupie kontrolnej nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji pomiędzy wymienionymi wyżej parametrami. Świadczy to o tym, że opisywane zjawiska mogą być brane pod uwagę, w diagnostyce zaburzeń związanych z narażeniem na alkohol, ale nie w grupie dzieci zdrowych.



Rycina 11. Korelacja współczynnika IQ i pola powierzchni przekroju strzałkowego ciała modzełowego (A1) w grupie FASD

Analiza graficzna obrazuje zbliżony rozkład IQ i A1 w grupie FASD, co potwierdza wyniki testów korelacji.

4.4.2 Testy fluencji i prozodii

Przeprowadzono testy fluencji i prozodii w wydzielonych grupach i podgrupach. Wyniki przedstawiono w tabelach 20, 21 i 22.

Tabela 20. *Wskaźniki testów psychologicznych w grupie kontrolnej i FASD*

	Grupa kontrolna średnia	SD	Grupa FASD średnia	SD	Wartość p
Flu 15	16,67	4,22	11,99	4,26	0,047
Flu 60	42,0	10,8	27,9	8,83	0,01
PE	13,85	1,26	12,06	2,64	0,02
PJ	14,21	2,28	11,26	3,47	0,02

Wartości wskaźników, uzyskane w grupie dzieci narażonych na działanie alkoholu w życiu płodowym, były statystycznie istotnie niższe od analogicznych wartości w grupie kontrolnej.

Tabela 21. *Wartości wskaźników testów psychologicznych w podgrupach grupy FASD*

	ARND średnia	SD	pFAS średnia	SD	FAS średnia	SD
Flu 15	11,38	3,69	12,96	4,12	11,71	4,58
Flu 60	28,04	8,29	29,84	9,80	26,71	8,58
PE	12,38	2,49	12,42	2,11	11,71	2,96
PJ	11,95	3,52	10,96	2,72	11,11	3,85

Tabela 22. *Testy statystyczne – różnica między wynikami testów psychologicznych, wartość p w testach U Manna Whitneya*

	Grupa kontrolna vs FAS	Grupa kontrolna vs pFAS	Grupa kontrolna vs ARND	ARND vs FAS	ARND vs pFAS	pFAS vs FAS
Flu 15	0,000001	0,003	0,000020	0,93	0,22	0,13
Flu 60	0,000000	0,000062	0,000003	0,43	0,53	0,20
PE	0,000094	0,01	0,02	0,34	0,92	0,41
PJ	0,000090	0,000024	0,01	0,41	0,16	0,53

Różnica między grupą kontrolną i FASD była istotna statystycznie we wszystkich wymienionych w tabeli parametrach. Obliczono analogiczne wskaźniki w podgrupach grupy FASD (tabela 21). W tym przypadku uzyskane wskaźniki nie różniły się istotnie pomiędzy poszczególnymi podgrupami. Natomiast wykazano, że badane wskaźniki testów fluencji i prozodii są istotnie niższe w podgrupach ARND, pFAS i FAS w porównaniu z grupą kontrolną (tabela 22).

4.4.2.1 Powiązania wskaźników testów fluencji i prozodii do wartości pomiarów ciała modelowanego

Jak wykazano, wartości pomiarów ciała modelowanego różnicują grupę FASD od grupy kontrolnej, podobnie jak badane wskaźniki testów fluencji i prozodii.

W celu zbadania czy dokonane w badaniu MR pomiary mózgu mają związek z wynikami testów psychologicznych, oceniono powiązania statystyczne między tymi parametrami. Spośród pomiarów mózgu wzięto pod uwagę te, które różnicowały we wcześniejszych analizach grupę kontrolną i narażoną na alkohol w życiu płodowym (FASD).

Oceniono wyniki testów psychologicznych w całej badanej populacji (FASD i kontrolnej), porównując dzieci z niskimi i wysokimi wartościami tych pomiarów mózgu (A1, A2, A1/A2, AB, EF, CD). Użyto kryteriów odcięcia, takich samych jak w poprzednich analizach.

Dokonano analizy statystycznej w całej badanej populacji (dzieci z grupy FASD i kontrolnej). Wyniki przedstawiono w tabelach 23 i 24.

Tabela 23. *Różnice statystyczne wyników testów psychologicznych pomiędzy grupami utworzonymi na podstawie kategoryzacji pomiarów mózgu (wszystkie dzieci)*

	A1	A2	A1/A2	AB	EF	CD
Flu 15	0,000025	0,012	0,018	0,0007	0,001	0,0002
Flu 60	0,000000	0,003	0,001	0,002	0,002	0,00001
PE	0,003	0,004	0,09	0,008	0,16	0,015
PJ	0,002	0,23	0,42	0,03	0,008	0,002

Stwierdzono, że u dzieci z wysokimi wartościami A1, AB i CD wyniki wszystkich wskaźników testów psychologicznych są znamienne wyższe niż w grupach z niskimi wartościami pomiarów mózgu. Spośród wskaźników testów psychologicznych Flu15 i Flu60 różniły się istotnie we wszystkich badanych pomiarach mózgu.

Przeprowadzono również ocenę korelacji wskaźników testów psychologicznych z poszczególnymi pomiarami w grupie dzieci FASD.

Tabela 24. Korelacja wskaźników testów psychologicznych i pomiarów mózgu u dzieci z grupy FASD (Test rang Spearmana)

	A1	A2	A1/A2	AB	EF	CD
Flu 15	0,42	0,28	0,26	0,28	0,25	0,35
Flu 60	0,48	0,27	0,35	0,28	0,23	0,44
PE	0,22	0,26	0,18	0,24	0,05	0,22
PJ	0,09	0,12	0,06	0,11	0,18	0,3

Stwierdzono, że podobnie jak w poprzedniej analizie, największa zbieżność występuje w przypadku wskaźników Flu15 i Flu60. Natomiast wskaźnik PJ najgorzej korelował z wynikami pomiarów.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że użyte wskaźniki testów psychologicznych, zachowują się w sposób zbliżony, do wybranych pomiarów mózgu w badanej grupie dzieci. Wskaźniki użytych testów psychologicznych w grupie FASD różniły się znamienne statystycznie pomiędzy podgrupami z „niskimi” i „wysokimi” wartościami pomiarów ciała modelowego. Wykazano też wzajemne korelacje, pomiędzy większością wskaźników testów psychologicznych a wartościami pomiarów ciała modelowego. Ponownie potwierdza to zasadność przeprowadzania pomiarów ciała modelowego w diagnostyce obrazowej dzieci z FASD.

5. DYSKUSJA

Podstawą rozpoznania zespołu FAS i innych zaburzeń wywołanych narażeniem na alkohol w życiu płodowym (FASD) jest udowodnienie, że takie narażenie miało miejsce. Wówczas postawienie diagnozy FAS, pFAS czy ARND opiera się przede wszystkim na badaniu neuropsychologicznym oraz ocenie dysmorfii. Jednak ze względu na często spotykany niepełny obraz FAS lub wątpliwości diagnostyczne, konieczne jest wprowadzenie dodatkowych technik diagnostycznych, mogących potwierdzić rozpoznanie lub wskazać inne przyczyny objawów. Zastosowanie mają wtedy badania obrazowe, w tym coraz częściej MR, wykonywane w celu wizualizacji struktur mózgowia. Możliwe jest wówczas zarówno rozpoznanie innych schorzeń, jak i stwierdzenie zmian potencjalnie potwierdzających FAS. Nie chodzi tu o prezentowane w specjalistycznym piśmiennictwie wysublimowane techniki badania i analizy, wymagające często eksperymentalnego i niedostępnego oprogramowania, ale o elementy oceny badania MR, które mogą być przeprowadzone w większości pracowni MR.

5.1 Ocena morfologiczna mózgowia

W badanej grupie stwierdzono występowanie wariantów anatomicznych, anomalii i niemych klinicznie zmian w obrębie mózgowia zarówno w grupie FASD jak i w grupie kontrolnej. Najczęściej stwierdzanym wariantem była jama przegrody przeźroczystej, którą rozpoznano u 28% dzieci grupy FASD i u 25% dzieci z grupy kontrolnej. Następnym wariantem co do częstości występowania, była asymetria komór bocznych – odpowiednio u 15,2% dzieci z FASD i u 17,9% grupy kontrolnej. W obu grupach stwierdzano również występowanie torbieli pajęczynówki, ognisk niespecyficzej demielinizacji i pojedyncze przypadki innych zmian strukturalnych. Jednakże nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic występowania tych zmian pomiędzy grupą FASD a dziećmi z grupy kontrolnej. Porównanie częstości występowania tych zmian w podgrupach FAS, pFAS i ARND również nie wykazało istotnych statystycznie różnic. W dwóch przypadkach w grupie FASD stwierdzono hipoplazję ciała modelowatego.

Publikacje dotyczące badania MR u dzieci narażonych na alkohol w życiu płodowym nie zajmują się tym problemem w sposób szczegółowy, lub pomijają to zagadnienie. W badaniu przeprowadzonym w USA, obejmującym 65 dzieci narażonych na alkohol w życiu płodowym i 16 dzieci z grupy kontrolnej, stwierdzano pojedyncze przypadki zmian strukturalnych, jednak w protokole badania położono nacisk na inne elementy oceny [60]. W tej grupie również stwierdzono jeden przypadek agenezji ciała modzelowatego i jeden przypadek hipoplazji ciała modzelowatego. Z kolei w badaniu opublikowanym w 1997 w grupie 10 dzieci i dorosłych z rozpoznaniem FAS, stwierdzono jeden przypadek hipoplazji ciała modzelowatego i dwa przypadki jamy przegrody przeźroczystej [61]. Autorzy wskazywali na większą częstość występowania tych zmian w porównaniu z grupą kontrolną. Jednak mała liczba przypadków i grupa kontrolna złożona z dorosłych poddaje w wątpliwość te wnioski. Brak jest natomiast w dostępnych bazach danych prac, które oceniałyby w kontekście FAS na przykład częstość występowania jamy przegrody przeźroczystej w większych grupach dzieci.

Niektóre prace dotyczące zmian strukturalnych mózgowia w badaniu MR u dzieci odnoszą się natomiast do innych schorzeń. Podobne do prezentowanych w tej pracy zmiany strukturalne, stwierdzano w badaniach MR mózgowia przeprowadzonych u dzieci cierpiących z powodu migreny z aurą [62]. W pracy tej przebadano grupę 20 dzieci i stwierdzono występowanie jamy przegrody przeźroczystej i asymetrii komór bocznych u 20% dzieci. Zmiany o charakterze ognisk niespecyficznej demielinizacji wystąpiły u 10% badanych.

W pracy zespołu Rajarethinam R. i wsp. poświęconej badaniu częstości występowania jamy przegrody przeźroczystej u osób po wystąpieniu pierwszego epizodu schizofrenii, młodych krewnych tych osób i w grupie kontrolnej, również nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania tej anomalii [63].

Podobnie badanie przeprowadzone na grupie 30 dzieci, z niespecyficznym opóźnieniem rozwoju umysłowego [64], wykazało u 33% tych dzieci obecność jamy przegrody przeźroczystej lub jamy Vergi. Jednakże wynik ten mieści się w zakresie szerokiej normy dla występowania tego zaburzenia – wg różnych doniesień jama przegrody przeźroczystej występuje od 0,1% do 85% populacji [65].

Wyniki te potwierdza praca, dotycząca częstości występowania jamy przegrody przeźroczystej w zdrowej populacji [66], w której przebadano trzy grupy wiekowe zdrowych osób i stwierdzono, że częstość występowania jamy przegrody przeźroczystej wynosi ogółem 72% bez istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami wiekowymi, nie zależy również od płci badanych.

W świetle cytowanych doniesień należy uznać, że nie ma charakterystycznego wzorca wariantów anatomicznych i anomalii mózgowia, który umożliwiłby na podstawie badania MR rozpoznanie, czy wysunięcie podejrzenia zmian wywołanych narażeniem na alkohol w życiu płodowym. Częstość i rodzaj występujących w grupie badanej zmian strukturalnych nie różni się w sposób znamieny od zmian morfologicznych występujących w przypadku innych grup chorych ani w porównaniu do osób zdrowych.

5.2 Ocena ciała modelowego

W niniejszej pracy analizowano liniowe wymiary ciała modelowego oraz pole powierzchni przekroju strzałkowego ciała modelowego w płaszczyźnie przechodzącej przez bruzdę międzypółkulową (midsagital), wymiary liniowe mózgu i pole powierzchni jego przekroju w płaszczyźnie strzałkowej, a także stosunki względne tych pomiarów. Wybór takich parametrów podyktowany był możliwością ich przeprowadzenia, w ramach rutynowego badania MR, bez posiadania specjalistycznego oprzyrządowania i oprogramowania. Daje to możliwość upowszechnienia proponowanej metody.

W literaturze przedmiotu [27, 67, 32] analizowano głównie wyniki pomiarów objętości (pomiaru wolumetryczne). Jednak ich zastosowanie wymaga specjalistycznego oprogramowania, a także jest bardzo czasochłonne, co uniemożliwia ich praktyczne zastosowanie w badaniach rutynowych większości pracowni MR. Dodatkowo pomiary wolumetryczne, ze względu na ich złożoność i możliwe błędy w ich wykonywaniu, wymagają dużych liczebności grup (zarówno badanej jak i kontrolnej) dla wyciągnięcia wniosków statystycznych [68]. Analiza mocy testów statystycznych przeprowadzona w wyżej cytowanym badaniu wykazała, że przy badaniach wolumetrycznych mózgu, żeby potwierdzić 5% różnicy między grupami należy przeprowadzić badanie u przynajmniej 73 osób chorych i 73 zdrowych. Natomiast w większości publikowanych badań dotyczących FASD liczebności grup, a szczególnie liczebność grupy kontrolnej były znacznie mniejsze.

Innym elementem oceny stosowanym wyłącznie dla celów naukowych jest porównywanie kształtu elementów mózgowia, głównie ciała modelowego do wygenerowanych komputerowo wzorców tych struktur [69, 70]. Metodyka ta prezentowana jest jedynie przez pojedyncze ośrodki i nie znalazła od kilku lat kontynuacji w dostępnym piśmiennictwie.

Są jednak autorzy, którzy prezentują podobny do przedstawionego w niniejszej pracy punkt widzenia i swoje badania również opierają o liniowe pomiary mózgowia [61, 71].

Ponieważ wielkość mózgu różni się w zależności od wieku badanego, płci, a także wykazuje różnice osobnicze, wykonano nie tylko proste pomiary liniowe i pól powierzchni, ale również utworzono wskaźniki opisujące proporcje mierzonych struktur. W ten sposób uzyskano możliwość obiektywizacji wartości pomiarów, eliminując różnice wynikające ze zmienności wiekowej.

Oceniając różnice pomiarów pola powierzchni przekroju mózgu i pola powierzchni przekroju ciała modzelowatego stwierdzono, że ich wartości są statystycznie znamienne mniejsze u dzieci narażonych na alkohol w życiu płodowym w porównaniu do grupy kontrolnej. Zmniejszenie wymiarów mózgu będące jednym z kryteriów rozpoznania FAS i FASD [72, 73] niewątpliwie przekłada się na zmniejszenie pola powierzchni jego przekroju. W literaturze przedmiotu zmniejszenie wymiarów mózgu opisywane jest przez wielu autorów, rzadziej na podstawie pomiarów bezpośrednich [61, 71], a częściej na podstawie badań wolumetrycznych. Pierwsze doniesienia na podstawie badań kilku przypadków opublikowano w latach 90 ubiegłego wieku [30, 31]. W kolejnych latach publikowano badania potwierdzające zmniejszenie objętości mózgu u dzieci i dorosłych narażonych na alkohol w życiu płodowym, jednak liczba tych badań nie przekracza dwudziestu [74]. Podobne wiekowo grupy do grupy dzieci badanej w niniejszej pracy analizowano tylko w 9 pracach z lat 2002-2011 [28, 60, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80]. Sumarycznie badania te objęły 246 dzieci w wieku od 5-17 lat, narażonych na alkohol w życiu płodowym, przy czym liczebność w poszczególnych badaniach wahała się od 8-61. Wszystkie te prace potwierdziły negatywny wpływ alkoholu na rozwój objętości mózgu. Można zatem uznać, że przyjęty w prezentowanej pracy parametr pola powierzchni przekroju mózgu i jego wymiary zachowują się podobnie jak wyniki badań wolumetrycznych i prawdopodobnie może być w analogiczny sposób zastosowany w diagnostyce, przy czym uzyskanie wartości tych parametrów jest znacznie prostsze.

Publikowane są również prace, w których stwierdzano zmniejszenie objętości istoty białej [27], całkowitej objętości istoty szarej [80] i korowej istoty szarej [73], u dzieci narażonych na alkohol w życiu płodowym, nawet bez zmniejszenia całkowitej objętości mózgu. W kilku badaniach mierzono objętość płynu mózgowo-rdzeniowego, w jednym nie stwierdzono różnic objętości płynu mózgowo-rdzeniowego między grupą FASD a kontrolną [27], w innych stwierdzono nieco zmniejszoną ilość płynu mózgowo-rdzeniowego u dzieci z FASD, która jednak nie miała znamionnego wpływu na całkowitą objętość mózgu [32]. Jeszcze inne wykazało wzrost objętości płynu u dzieci z FAS w porównaniu z grupą kontrolną [30].

Chociaż mniejsze wymiary mózgu u osób narażonych na alkohol w życiu płodowym są stwierdzane prawie we wszystkich badaniach, to obserwacje dotyczą średniej dla grupy i nie

każde pojedyncze dziecko z FASD ma mniejszy mózg w porównaniu z poszczególnymi dziećmi z grupy kontrolnej. Zmniejszona wielkość mózgu nie jest cechą specyficzną tylko dla FASD, ale występuje również w wielu innych zaburzeniach, włączając w to ADHD i schizofrenię z początkiem w dzieciństwie [81, 82].

W piśmiennictwie publikowane były również prace dotyczące pola powierzchni przekroju ciała modelowego u dzieci z FASD, które potwierdzają zaobserwowane zmniejszenie tego parametru w porównaniu do grupy kontrolnej [8, 32, 28, 60]. Obserwacje te dotyczyły zarówno dzieci jak i młodych dorosłych i objęły 111 osób. Ponadto zwrócono uwagę na możliwy odmienny kształt ciała modelowego, jako efekt działania alkoholu w życiu płodowym [80]. W piśmiennictwie zwraca się również uwagę na zmniejszenie lub zmianę kształtu innych struktur mózgu. Niektóre badania wykazały zmniejszenie hipokampów, [27, 77, 80], lub ich asymetrię [28]. Stwierdzano również znamienne mniejszą objętość jąder podkorowych [31, 83]. Zwracano uwagę, że jądro ogoniaste może ulegać zmniejszeniu w większym stopniu niż ogólna objętość mózgu [27, 60, 80]. Podobnie jak objętość mózgu zmniejszeniu może ulec również objętość mózdzku [27, 60, 84].

Spośród analizowanych parametrów, poza omówionymi już polami powierzchni przekrojów ciała modelowego, grupa FASD wykazywała zmniejszenie wymiaru strzałkowego mózgu, wymiaru podłużnego ciała modelowego oraz grubości ciała modelowego mierzonej w jego najwęższym miejscu (cieśń).

Również wskaźniki proporcji A1/A2, AC/AB i CD/AB różnicowały grupę FASD od grupy kontrolnej.

Pomiary te, mimo że znacznie uproszczone w porównaniu z oceną pola lub objętości tych struktur mogą mieć większe zastosowanie praktyczne, gdyż ich przeprowadzenie jest możliwe w każdym przypadku badania MR mózgowia, podobnie jak omawiane powyżej wskaźniki pola powierzchni. Dlatego zbadano, czy określone wartości tych parametrów oraz wymienione wyżej pola powierzchni mogą być pomocne w różnicowaniu grupy FASD i kontrolnej. Wprawdzie arbitralnie przyjęto poziomy odcięcia, a tym samym „wysokie” i „niskie” wartości wyników, ale w literaturze brak jest szczegółowych danych czy wytycznych pozwalających na inne rozwiązanie problemu. Stwierdzono, że „niskie” wartości pola powierzchni ciała modelowego, wymiaru strzałkowego mózgu i wymiarów ciała modelowego są czynnikami predykcyjnymi dla grupy FASD. Tego rodzaju analiza nie była dotąd publikowana i trudno jest odnieść uzyskane wyniki do literatury. Należy przy tym zwrócić uwagę, że analizowana grupa FASD nale-

ży do największych prezentowanych w piśmiennictwie w tym przedziale wiekowym. Kolejnym etapem badań powinna być zatem próba opracowania norm tych parametrów w odpowiednich grupach wiekowych, odpowiednio licznych, co pozwoliłoby zweryfikować te obserwacje.

Jeżeli przyjąć, że omawiane parametry różnicują w pewnym stopniu grupę FASD i grupę kontrolną, to istotne jest zwrócenie uwagi na niejednorodność grupy FASD. Zawiera ona przypadki dzieci z różnym stopniem nasilenia objawów, wywołanych ekspozycją na alkohol. Dlatego dokonano analizy ocenianych parametrów, porównując grupę kontrolną z podgrupami FAS, pFAS i ARND. Przyjęto tu alternatywną drogę analizy dla analizy post-hoc. Stwierdzono, że pomiędzy grupą ARND i grupą kontrolną badane parametry nie różnią się znamienne statystycznie. Natomiast znamienne różnice obserwowano między grupą kontrolną a podgrupami pFAS i FAS. Potwierdza to przyjętą hipotezę badawczą, że zmiany obserwowane w badaniu MR mózgu przekładają się na obraz kliniczny i nasilenie cech FAS. Ponieważ głównym kryterium różnicującym podgrupy FASD jest obecność dysmorfii pierwszorzędowych (Jones i Smith 1973 r.), to można sugerować, że parametry takie jak pola powierzchni przekroju mózgu i ciała modelowego, wymiar podłużny mózgu, wymiar podłużny i grubość ciała modelowego, mogą być powiązane z występowaniem tych dysmorfii. Wydaje się logiczne, że bardziej nasilone zmiany w obrębie mózgu będą odpowiadać dysmorfiom twarzy, co z kolei może wynikać ze zwiększonej ekspozycji na alkohol w życiu płodowym. Taką hipotezę potwierdza opublikowane w roku 2011 badanie [73], w którym oceniano zależność pomiędzy dysmorfiami twarzy i pomiarami wolumetrycznymi mózgu. W pracy stwierdzono istotne statystycznie zależności między zaburzeniami szerokości szpary powiekowej i długości oraz objętości międzymózgowia.

W niniejszej pracy zbadano również różnice pomiędzy ocenianymi parametrami pomiarów ciała modelowego i mózgu oraz wskaźnikami względnymi ($A1/A2$, AC/AB , DB/AB , CD/AB) w podgrupach FAS, pFAS i ARND. Statystycznie znamienne różnice w wartościach parametrów opisujących wielkość ciała modelowego, stwierdzono pomiędzy podgrupą ARND a podgrupami FAS i pFAS. Nie było natomiast statystycznie znamienych różnic między podgrupą FAS i podgrupą pFAS oraz między grupą kontrolną a dziećmi z ARND. Parametrami różnicującymi były: stosunek powierzchni przekroju strzałkowego ciała modelowego do pola powierzchni przekroju strzałkowego mózgu, grubość ciała modelowego oraz jego długość, a także wskaźniki względne AC/AB i CD/AB . Warto zauważyć, że u dzieci z grup pFAS i FAS stosunek pola powierzchni przekroju ciała modelowego do pola powierzchni przekroju mózgu przybierał mniejsze wartości, niż w grupie ARND i grupie kontrolnej. Świadczy to, że pole

przekroju ciała modzelowatego ulega większym zmianom (zmniejszenie) niż pole powierzchni przekroju mózgu w wyniku ekspozycji na alkohol. Natomiast różnice we wskaźnikach AC/AB i CD/AB sugerują relatywne skrócenie ciała modzelowatego.

Podjęto również próbę oceny przydatności skategoryzowanych na „niskie” i „wysokie” parametrów pomiarów ciała modzelowatego i mózgu oraz ich proporcji w odniesieniu do podgrup FASD. W tym przypadku spośród badanych parametrów, pole przekroju ciała modzelowatego najlepiej różnicowało grupę kontrolną i FAS. Pozostałe parametry i kombinacje podgrup nie dawały czytelnych wyników. Potwierdza to prawdopodobnie prezentowany w literaturze pogląd o trudności w różnicowaniu podgrup FASD, na podstawie pomiarów mózgowia w badaniu MR [60].

Wyniki te pozwalają na wysnucie wniosku, że istnieje zależność pomiędzy wielkością ciała modzelowatego a stopniem nasilenia zaburzeń wywołanych narażeniem na alkohol w życiu płodowym. Pogląd ten znajduje potwierdzenie w literaturze [60]. W pracy tej zbadano 81 dzieci, z czego 61 było narażonych na alkohol w życiu płodowym, 20 stanowiło grupę kontrolną. Grupa dzieci narażonych na alkohol została podzielona na trzy podgrupy w zależności od nasilenia objawów. Praca ta wykazała liniową zależność wielkości ciała modzelowatego, od stopnia nasilenia objawów związanych z narażeniem płodu na alkohol.

Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki i tendencje w aktualnym piśmiennictwie można stwierdzić, że dalszy rozwój badań nad zastosowaniem MR w diagnostyce FASD może doprowadzić do wypracowania kryteriów, które uzupełnią istniejące klasyfikacje tych zaburzeń. Wymaga to jednak wspólnych dla wielu ośrodków kryteriów oceny badania MR u dzieci z podejrzeniem FAS, co pozwoli zgromadzić odpowiednio liczną grupę. Nieodzowne jest również opracowanie odpowiednich norm w populacji zdrowej w wystarczająco wąskich kategoriach wiekowych.

5.3 Obrazowanie dyfuzyjne

W niniejszej pracy, jako jedną z metod obrazowania w MR zastosowano obrazowanie dyfuzyjne.

Metodę tę stosuje się obecnie w wielu ośrodkach jako część rutynowego protokołu badania mózgowia. Obrazowanie takie jest możliwe przy zastosowaniu wysokopolowego aparatu MR (od 1,5T) i nie wymaga specjalnego/odrębnego oprogramowania. DWI stosuje się przede wszystkim w celu wykrywania bardzo wczesnych ognisk niedokrwienia, kiedy tradycyjne obrazowanie MR i TK nie wykazuje jeszcze żadnych zmian, w różnicowaniu guzów mózgu, procesach demielinizacyjnych i innych schorzeniach OUN. Obecnie sekwencje DWI wykonuje się

również w badaniu innych narządów: wątroby, nerek, piersi, w celu różnicowania zmian nowotworowych.

W przypadku badanej grupy dzieci FASD i grupy kontrolnej u części dzieci wykonano – jako dodatkową sekwencję – obrazowanie dyfuzyjne w płaszczyznach poprzecznych, z wyliczeniem mapy ADC.

Następnie podjęto próbę porównania intensywności sygnału DWI u dzieci z grupy kontrolnej i dzieci z grupy FASD ponieważ założono, że ekspozycja na alkohol w życiu płodowym może przekładać się na zmianę intensywności sygnału w pewnych regionach mózgowia (w obszarach większych, określonych anatomicznie, nie będących zmianą ogniskową). Opierając się na doniesieniach z literatury przedmiotu o najczęstszych lokalizacjach uszkodzeń w obrębie mózgowia u dzieci z FASD [78, 85, 86], zmierzono intensywność sygnału DWI w obszarach, w których podejrzewa się możliwe uszkodzenia. Intensywność sygnału DWI mierzono w obrębie ROI (*region of interest*), umieszczonych zawsze w płatach czołowych, hipokampach, jądrach podkorowych obustronnie oraz pojedynczej lokalizacji w obrębie robaka mózdzku. Sygnał dyfuzji zależy między innymi od wprowadzanych parametrów aparaturowych dla sekwencji T2 tj. TR i TE oraz od wartości współczynnika b , które to wartości były jednakowe u wszystkich badanych dzieci. Intensywność sygnału jest wielkością generowaną i mierzoną w określonym obszarze przez aparaturę MR w określonych warunkach, jednak uzyskana w tych samych warunkach może być porównywana również między pacjentami [87, 88]. Otrzymane wartości intensywności sygnału dyfuzji wykazywały mały rozrzut wyników, a odchylenie standardowe nie przekraczało 30%, co najpewniej świadczy o powtarzalności wyników przy takich samych parametrach badania i metodologicznie uzasadnia porównania międzygrupowe. W literaturze odnoszącej się do FAS brak jest doniesień o tego typu pomiarach.

W większości badanych lokalizacji stwierdzono statystycznie znamiennej wyższą intensywność sygnału DWI u dzieci FASD w porównaniu z grupą kontrolną. Potwierdziło to hipotezę badawczą i wskazało na konieczność analizy tego parametru w podgrupach.

W analizie statystycznej wyników tych pomiarów stwierdzono znamienne różnice w intensywności sygnału DWI między dziećmi podgrupy FAS i pFAS a grupą kontrolną. Znamienne statystycznie różnice wystąpiły w większości lokalizacji oprócz lewego płata czołowego i prawego hipokampa.

Może to mieć związek z niesymetryczną dystrybucją zmian u dzieci z FASD. Między innymi opisywano [28, 77] u dzieci narażonych na alkohol zmniejszenie lewego hipokampa. Zabur-

rzenia wykazywane przez dzieci z FASD w postaci trudności w pozajęzykowym porozumiewaniu się (rozumienie kontekstu, tonu, melodii języka [89, 90], zaburzenia stosowania prawidłowej intonacji [89] są związane z uszkodzeniami prawej półkuli mózgu. Według niektórych autorów prowadzących badania nad dorosłymi nadużywającymi alkoholu [91, 92] prawa półkula mózgu jest wrażliwsza na szkodliwy wpływ alkoholu. Otrzymane w niniejszej pracy wyniki pomiaru intensywności sygnału DWI w tych lokalizacjach mogą być przypadkowe – związane z małą liczebnością grup. Nie można jednak wykluczyć, w świetle przytoczonych prac, że wynikają z niesymetryczności dystrybucji uszkodzeń mózgu, wskutek działania alkoholu w życiu płodowym.

Intensywność sygnału DWI oceniano w innych publikacjach, dotyczących różnych przypadków neuropatologii dziecięcej. Stwierdzono wzrost intensywności sygnału DWI w hipokampach u dzieci po przebytych długotrwałym napadzie drgawek gorączkowych [93], jak również zależność rokowania w encefalopatii na tle niedotlenienia od intensywności tego sygnału [94]. Prowadzono też takie badania we wrodzonych zaburzeniach metabolicznych, np. w fenyloketonurii [95] i nielicznych przypadkach dzieci z chorobą syropu klonowego czy galaktozemią [96]. Stwierdzano wzrost intensywności sygnału DWI w obszarach uszkodzenia istoty białej.

W niniejszej pracy oceniano również w tych samych lokalizacjach co intensywność sygnału DWI, wartości ADC. Nie stwierdzono w tym przypadku znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą kontrolną a FASD. Jest to zjawisko zaskakujące, gdyż wartość ADC jest wyrażeniem zależnym od między innymi od intensywności sygnału. Jednakże ADC wprowadzono w celu pewnego rodzaju „wytlumienia” zmienności w uzyskiwanych wynikach i stosowane jest głównie przy stwierdzeniu zmian ogniskowych w mózgu. O ile intensywność sygnału wynosi kilkaset jednostek, to ADC ma wartości rzędu 1×10^{-4} . Dlatego stosowane przez programy komputerowe zaokrąglenia na dalszych miejscach po przecinku mogą niwelować niewielkie różnice. O ile w przypadku zmian ogniskowych różnice w wartościach ADC są najczęściej znamienne statystycznie, to porównywanie tych samych regionów mózgu u dzieci chorych i zdrowych może nie wykazywać różnic [97]. Może mieć to związek z naturalnie wyższym sygnałem DWI mózgowia u małych dzieci, spowodowanym większą zawartością wody i efektem „przeświecania” T2. Sygnał DWI obniża się z wiekiem i ma związek najpewniej z dojrzewaniem mieliny. Wysuwając daleko idący wniosek można podejrzewać, że u dzieci FASD zawartość wody w tkance mózgowej była wyższa, a co za tym idzie – mniejsza dojrzałość mieliny. Również w niektórych zmianach ogniskowych wykazujących wysoki sygnał DWI nie stwierdza się obniżenia wartości ADC, co również może być spowodowane efektem „przeświecania” i nie wyraża restrykcji dyfuzji.

Dostępne prace dotyczące badania DWI u dzieci z FASD nie zajmowały się tym problemem.

Rozwinięciem metody obrazowania dyfuzyjnego jest obrazowanie tensora dyfuzji (DTI), które wymaga specjalnego oprogramowania, nie będącego standardowym wyposażeniem aparatów MR i czasochłonnej obróbki komputerowej.

Kilka prac opisuje wykryte metodą DTI, zależne od narażenia na alkohol uszkodzenia ciała modelowego na poziomie mikrostrukturalnym [98, 86, 78, 99, 100]. Najczęściej opisywane są uszkodzenia w zakresie grzbietowej części ciała modelowego – w obrębie płata i cieśni [78, 98, 99, 100]. Opisywane są też uszkodzenia w zakresie kolana ciała modelowego [78, 98]. Jedno doniesienie [99] mówi o uszkodzeniu pnia ciała modelowego. Podsumowując, badania te potwierdzają wcześniejsze obserwacje anatomicznych nieprawidłowości budowy ciała modelowego, u osób narażonych na alkohol w życiu płodowym.

Badania mózgu metodą DTI mogą w istotny sposób wpłynąć na rozwój wiedzy na temat rozlanych uszkodzeń OUN na poziomie mikrostrukturalnym, jednak na obecnym etapie nie należą one do badań standardowych. Największe ograniczenie stanowi tu dostępność oprogramowania, czasochłonność i ograniczona liczba specjalistów, mających doświadczenie w tej metodzie badania.

5.4 Testy psychologiczne

Jednym z najłatwiej, a przez to najczęściej rozpoznawanych zaburzeń u dzieci z FASD jest zmniejszenie zdolności intelektualnych. W obserwacji społecznej polega ono na trudnościach w nauce, trudnościach w rozwiązywaniu bardziej skomplikowanych problemów czy słabym rozumieniu wyrażeń abstrakcyjnych. Jednym z narzędzi służących do bardziej obiektywnej oceny tych zaburzeń jest badanie ilorazu inteligencji. Oczywiście biorąc pod uwagę klasyfikację WHO, gdzie upośledzenie umysłowe dotyczy osób z IQ poniżej 70, większość dzieci z FASD nie jest upośledzona umysłowo. Tym samym rozpoznanie upośledzenia umysłowego nie jest warunkiem koniecznym dla stwierdzenia FAS [101]. Z drugiej jednak strony, ekspozycja na alkohol w życiu płodowym, pozostaje jedną z głównych przyczyn niedorozwoju umysłowego [102, 103, 104]. O nasileniu efektów działania alkoholu mogą świadczyć dysmorfie twarzy, będące kryterium rozpoznania FAS. Jednak niedorozwój umysłowy spotyka się również u dzieci bez dysmorfii [105, 106]. Z drugiej strony dzieci z pełnym FAS, czyli obecnością dysmorfii, częściej przejawiają niedorozwój umysłowy [51], a według niektórych badaczy średni poziom

IQ może różnicować podgrupy FASD [107]. W prezentowanej pracy poziom IQ w grupie FASD i podgrupach był statystycznie znamienne niższy od IQ grupy kontrolnej. Jednak średni iloraz inteligencji w grupie kontrolnej był bardzo wysoki (około 120), co zapewne ma wpływ na te wyniki. Można to uzasadnić sposobem rekrutacji dzieci do grupy kontrolnej – rodzice tych dzieci wywodzą się ze środowiska akademickiego. W grupie kontrolnej nie stwierdzono wartości IQ poniżej 70, takie przypadki obserwowano jedynie w grupie FASD. W grupie FAS zaobserwowano natomiast maksymalne IQ, które wynosiło 126. Przypadki dzieci z FAS posiadające wysoki IQ były odnotowane w cytowanej wyżej literaturze. W badanym materiale IQ nie był czynnikiem użytecznym w różnicowaniu podgrup FASD, co jest zgodne z aktualnie prezentowanymi w literaturze poglądami [101].

Jednym z elementów prezentowanej pracy była analiza powiązań pomiędzy pomiarami mózgu, a wartością IQ. Stwierdzono, że IQ koreluje z niektórymi wymiarami mózgu, zarówno w całej grupie jak i w grupie FASD. Statystycznie znamienne współczynniki korelacji stwierdzono dla wymiarów A1, A2, AB, EF i CD oraz wskaźnika A1/A2. Wymienione pomiary odnoszą się do wielkości mózgu i ciała modelowego.

Wprawdzie IQ i parametry wielkości czy objętości mózgu opisują odmienne zjawiska i nie mogą być wprost porównywane, jednak warto zauważyć, że w pewnym sensie IQ stanowi odzwierciedlenie funkcji mózgu, a parametry wielkości mózgu, opisują jego morfologię. Natomiast budowa morfologiczna mózgu ma niewątpliwie wpływ na jego funkcjonowanie.

Rozpowszechnienie badań MR mózgu dało już kilkanaście lat temu możliwość porównywania tych czynników. Opublikowane w 1996 jedno z pierwszych badań odnoszących się do korelacji objętości mózgu i IQ [108] wykazało, że u dzieci zdrowych korelacja taka w pewnym stopniu występuje. Jedno z nielicznych badań porównujących bezpośrednio te wskaźniki u dzieci z FASD, opublikowane roku 2011, potwierdziło w tej grupie korelację wielkości mózgu i IQ [109].

Osobnym zagadnieniem jest zależność wielkości ciała modelowego i IQ. W tym przypadku zależności są oceniane różnie, przez różnych badaczy [110, 111, 112, 113]. Z jednej strony głoszone jest stanowisko, że bardziej rozbudowane, większe ciało modelowe powoduje wyższą wydajność mózgu przez umożliwienie szybszego i sprawniejszego kontaktu obu półkul. Dzięki temu lepiej zsynchronizowane są procesy zlateralizowane. Może to potwierdzać badanie u zdrowych dorosłych, które wykazało, że grubość tylnej części ciała modelowego pozytywnie koreluje z ilorazem inteligencji [111]. Natomiast badanie przeprowadzone u dzieci i młodzieży wykazało, że u dziewcząt wielkość płata ciała modelowego pozytywnie koreluje z IQ, a negatywnie

u chłopców [110]. W literaturze prezentowany jest również pogląd, że wzrost powierzchni pola przekroju ciała modelowego wiąże się ze zmniejszeniem IQ. W badaniu opisującym grupę 198 dzieci i młodzieży, rekrutowanych w populacji amerykańskiej, stwierdzono, że iloraz inteligencji negatywnie koreluje z polem powierzchni ciała modelowego [112]. Jednak zjawisko to wyrażone było silnie u chłopców, a nie osiągnęło znamienności statystycznej u dziewcząt. Natomiast w badaniu obejmującym 138 dzieci i dorosłych (wiek 6-88 lat), stwierdzono, że powierzchnia przekroju przedniej części ciała modelowego negatywnie korelowała z ilorazem inteligencji, choć nie stwierdzano istotnego statystycznie związku oceniając pole całego przekroju [113]. Autorzy powołują się na pogląd, że mniejsze ciało modelowe u osób zdrowych powoduje zwiększenie sprawności każdej z półkul, a tym samym sprawności całego układu.

Należy wziąć pod uwagę, że niniejsza praca odnosi się w większości do dzieci spoza populacji zdrowej. Uszkodzenia wywołane ekspozycją na alkohol mają najpewniej charakter wielomiejscowy, a więc dotyczyć będą obu półkul mózgu. Tym samym dla osiągnięcia odpowiedniej sprawności intelektualnej półkule muszą wzajemnie kompensować deficyty funkcji zlaterali-zowanych. Dlatego sprawne połączenie funkcjonalne obu półkul może być elementem kluczowym. Ponieważ w grupie FASD ciało modelowe jest z reguły uszkodzone, co uniemożliwia taką kompensację. Literatura przedmiotu w tym zakresie jest skąpa, ale taki pogląd potwierdza praca opisująca zaburzenia rozwojowe ciała modelowego u dzieci z FASD [44]. Stwierdzono tam, że większe zaburzenia rozwojowe ciała modelowego łączą się z niższym IQ. W odmiennej jednostce chorobowej, leukomalacji okołokomorowej, stwierdzano również osłabienie funkcji poznawczych u dzieci ze znacząco mniejszym ciałem modelowym [114].

Poza ogólnym obniżeniem ilorazu inteligencji, u dzieci eksponowanych na alkohol występują trudności w innych obszarach poznawczych, takich jak komunikacja werbalna i pozawerbalna, zaburzenia uwagi i pamięci, orientacji przestrzennej [115]. Według piśmiennictwa dzieci z FASD badano przy pomocy testów neuropsychologicznych oceniających uwagę, pamięć/uczenie się, zdolności myślenie wielokierunkowe, elastyczność myślenia i planowanie jako wykładniki funkcji wykonawczych.

Dzieci z FASD wykazywały niższe niż oczekiwano możliwości w zakresie uwagi, uczenia się/pamięci, organizacji i planowania [115].

Inne badania [116, 117] wykazały, że dzieci eksponowane na alkohol mają trudności z rozumieniem słów, nazewnictwem, uczeniem pozawerbalnym, gorszą koordynację wzrokowo-ruchową, zaburzoną koordynację ruchową i wykonywanie ruchów precyzyjnych.

Kolejne opracowanie [119], w którym dzieci z FASD poddano testom badającym pamięć i uczenie się dowodzą, że dzieci eksponowane mają znaczące trudności ze świeżą pamięcią wzrokową i werbalną, ale zachowywanie w pamięci informacji wcześniej wyuczonych porównywalne z grupą kontrolną.

Badania funkcji wykonawczych u dzieci z FAS wskazują również na trudności w rozwiązywaniu problemów, myśleniu abstrakcyjnym, używaniu strategii planowania i elastyczności myślenia oraz szybkim przetwarzaniu danych [115].

Ekspozycja na alkohol w życiu płodowym wpływa również na rozwój motoryczny. Badania prowadzone w tym kierunku [119] wykazały, że zaburzenia motoryczne można stwierdzić już u 12-13 miesięcznych dzieci z FASD i dotyczą one tzw. dużej motoryki jak i ruchów precyzyjnych.

Zarówno dzieci jak i młodzież z FAS często wykazywały trudności w komunikacji i współżycia w grupie. Przejawiało się to trudnościami w ocenie sytuacji, wymaganiem skupienia na sobie uwagi, brakiem poszanowania granic nietykalności osobistej [120]. Podobne obserwacje co do zachowań społecznych dzieci FAS publikowali inni [119, 121] wskazując na analogiczne cechy tych dzieci. Dzieci z FASD wykazują również często nadpobudliwość, co prowadzi do nietrafnego rozpoznania ADHD [122].

Przy takiej rozległości zaburzeń rozwoju neuropsychologicznego u dzieci z FASD zastosowanie miały liczne narzędzia psychologiczne, oceniające poszczególne grupy zaburzeń. Nie ma jednak opracowanego standardu badania tych dzieci. W badaniach psychologicznych używa się różnych zestawów testów w zależności od tego, jaki rodzaj zaburzeń ma być zbadany. W prezentowanej pracy skupiono się na badaniach dotyczących zaburzeń w rozwoju języka i komunikacji. Uzasadnione to było cytowanymi powyżej obserwacjami z literatury. Można dodatkowo zauważyć, że dzieci z FASD w porównaniu do zdrowych rówieśników mają trudności w używaniu języka i rozumieniu języka w relacjach interpersonalnych [123]. Uderzające jest, że nie rozumieją przenośni i kontekstu emocjonalnego związanego z językiem [124]. Komunikacja międzyludzka przekazuje nie tylko informacje zawarte literalnie w tekście, ale niesie ze sobą również informację związaną z intonacją, zabarwieniem emocjonalnym czy mimiką. Za rozpoznawanie tych ostatnich elementów odpowiedzialna jest najpewniej prawa półkula mózgu. Można tak wnosić na podstawie obserwacji chorych z uszkodzeniami prawopółkulowymi [89], jak również na podstawie badań neurofizjologicznych [125, 126, 127].

Nie ma dowodów, na podstawie których można niezbicie twierdzić, że u dzieci FASD dochodzi do zaburzeń prawopółkulowych, jednak spektrum tych zaburzeń w sposób pośredni

potwierdza taką hipotezę. Dlatego w pracy wykorzystano zestaw testów psychologicznych badających prawopółkulowe (*Right Hemisphere Language Battery – PL*) uszkodzenia funkcji językowych [128] oceniających prozodię emocjonalną i językową. Ponadto użyto testów badających fluencję słowną. Głównym kierunkiem prezentowanych badań jest ocena struktur mózgowia w badaniu MR w odniesieniu do obrazu klinicznego FAS. Dlatego do prezentacji wybrano jedynie niektóre elementy oceny psychologicznej, szczegółową jej analizę pozostawiając współpracującemu zespołowi specjalistów z tej dziedziny.

Ocena badanej grupy dzieci wykazała, że różnica między grupą kontrolną i FASD była znamienna statystycznie we wszystkich ocenianych parametrach – testy Flu15, Flu60, PE i PJ. Jednak wskaźniki te nie różnicowały pomiędzy sobą podgrup FASD. Ocena psychologiczna oprócz wymienionych wskaźników, obejmuje jeszcze liczne dodatkowe elementy, również opisowe. Dlatego użycie wybranych wskaźników nie zaprzecza wartości tych testów w różnicowaniu podgrup.

Stwierdzono, że omawiane wskaźniki uzyskane na podstawie testów psychologicznych były powiązane z pomiarami wielkości mózgu i ciała modelowego.

Oceniono wartości wskaźników testów psychologicznych (Flu15, Flu60, PE, PJ) w grupach dzieci z „wysokimi” i „niskimi” wartościami pomiarów ciała modelowego i mózgu. Analiza statystyczna wykazała, że w grupach z „wysokiego” A1, AB, CD wszystkie wskaźniki testów psychologicznych były znamienne wyższe niż w grupach „niskiego” A1, AB, CD.

Tylko wskaźniki Flu15 i Flu60 wykazywały również taką samą zależność w odniesieniu do pomiarów A2, A1/A2 i EF.

Najsilniejsza korelacja z pomiarami ciała modelowego i mózgu występuje w przypadku wskaźników Flu15 i Flu60. Natomiast wskaźnik PJ najgorzej korelował z wynikami pomiarów.

Ponownie potwierdza to obserwacje, że pozornie dalekie od siebie badania psychologiczne i MR w podobny sposób opisują patologię związaną z narażeniem na alkohol w życiu płodowym. Ze względu na brak analogicznych badań w piśmiennictwie dotyczących zastosowanych testów psychologicznych nie można bezpośrednio porównać uzyskanych wyników z innymi pracami. Jednak rezultaty prac stosujących inne baterie testów wydają się potwierdzać te obserwacje [117, 120].

5.5 Podsumowanie

Uzyskane wyniki i przegląd literatury przedmiotu jednoznacznie wskazują na wysoką wartość badania MR jako metody diagnostycznej u dzieci narażonych na alkohol w życiu płodowym. Ze względu na stosunkowo ubogie piśmiennictwo dotyczące powiązania danych wy-

pływających z badania MR z poszczególnymi elementami diagnostyki FAS, do chwili obecnej brak jest jednoznacznych wytycznych dotyczących zarówno sposobu badania, rodzaju ocenianych parametrów, sposobu tej oceny, a w końcu ich interpretacji w świetle kryteriów diagnostycznych. Jak wykazano, użycie relatywnie prostego protokołu możliwego do przeprowadzenia w prawie każdej pracowni MR może przynieść efekty, które są porównywalne ze skomplikowanymi procedurami w badaniach naukowych. Co więcej, wyniki przyjętego protokołu oceny badania MR korelują również z wynikami przeprowadzonych testów psychologicznych. Dlatego należy uznać, że niniejsza praca może przybliżyć w istotnym stopniu wprowadzenie badania MR do standardów diagnostyki zaburzeń związanych z ekspozycją na alkohol w życiu płodowym.

6. WNIOSKI

Anomalie rozwojowe (np. jama przegrody przeźroczystej, asymetria komór bocznych, torbiele pajęczynówki) występują z podobną częstością w grupie dzieci narażonych na alkohol w życiu płodowym, jak i w grupie kontrolnej. Nie mogą one być podstawą różnicowania tych grup.

Pole powierzchni przekroju strzałkowego mózgu, pole powierzchni przekroju strzałkowego ciała modzelowatego, długość i grubość ciała modzelowatego oraz wymiar strzałkowy mózgu różnicują w sposób istotny statycznie grupę FASD i grupę kontrolną.

Pomiary związane z ciałem modzelowatym wykazywały znamienne statystycznie różnice w podgrupach utworzonych wg kryteriów diagnostycznych dla FAS (ARND, pFAS i FAS). Potwierdza to związek pomiędzy stopniem uszkodzeń wywołanych alkoholem a nasileniem zmian w ciele modzelowatym.

Badanie DWI wykazało znamienne wyższą wartość intensywności sygnału w wybranych obszarach mózgu w grupie FASD w porównaniu z grupą kontrolną, co nie znalazło odzwierciedlenia w mapach ADC.

Wyniki zastosowanego modelu oceny badania MR mózgu korelują z wynikami testów psychologicznych. Potwierdza to wartość badania MR w diagnostyce zaburzeń wywołanych niekorzystnym wpływem alkoholu na rozwijający się mózg.

Uzyskane wyniki pozwalają przypuszczać, że zaproponowane metody pomiarów ciała modzelowatego i mózgu oraz wprowadzenie DWI mogą znaleźć zastosowanie w diagnostyce obrazowej FASD. Pomiary takie mogą być wykonane przy każdym badaniu MR mózgowia, w większości pracowni, ponieważ nie wymagają dodatkowego oprzyrządowania ani oprogramowania. Warunkiem do tego jest jednak opracowanie wartości referencyjnych w odpowiednich populacjach wiekowych.

7. STRESZCZENIE

Pomimo ogólnej świadomości społecznej o szkodliwości spożywania alkoholu, nierzadko zdarza się, że alkohol piją kobiety ciężarne, nawet mając świadomość tego, że są w ciąży. Alkohol jako substancja małowcząsteczkowa przenika przez łożysko do krwi płodu, przez co działa na rozwijające się układy i narządy, w tym na ośrodkowy układ nerwowy. Niekorzystne działanie alkoholu wyraża się szeregiem zaburzeń rozwojowych, w tym niedoborem wagi i wzrostu, powoduje również zmiany w mózgowiu, które przekładają się na jego funkcje, a skutki rzutują na całe życie osobnicze.

Po raz pierwszy skutki działania alkoholu na płód opisał Paul Lemoine w 1968 roku analizując przypadki dzieci urodzonych przez matki alkoholiczki. Określił charakterystyczne cechy wpływu alkoholu na płód, wśród których znalazły się: niedorozwój psychofizyczny, małowłowie, niska waga urodzeniowa, dysmorfie twarzy, wrodzone wady rozwojowe. Dalsze badania potwierdziły jego obserwacje, a wprowadzenie do diagnostyki metod przyżyciowego obrazowania OUN, takich jak tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny pozwoliły na podjęcie prób przez wielu badaczy nad określeniem w jakich obszarach mózgowia najczęściej dochodzi do uszkodzeń. Poza ogólnym zmniejszeniem wielkości mózgowia, zwrócono szczególną uwagę na zmiany zachodzące w obrębie ciała modelowatego, które wyrażają się nie tylko i nie zawsze jego zmniejszeniem, ale również zmianą jego kształtu. W wyniku wielu badań wyodrębniono nową jednostkę chorobową – *Fetal Alcohol Syndrome* (FAS), do rozpoznania której wchodzi następujące kryteria:

1. Udokumentowane wszystkie trzy dysmorfie twarzy – spłaszczona rynienka podnosowa, zwężona czerwień wargowa, wąskie szpary powiekowe

2. Udokumentowany niedobór wzrostu

3. Udokumentowane zaburzenia OUN.

Ponieważ skutki działania alkoholu na płód zależą od ilości spożytego alkoholu, modelu picia, okresu ciąży, w którym matka spożywała alkohol, to są one różnie wyrażone i nie zawsze powodują pełnoobjawowy FAS. Dlatego wyodrębniono podjednostki: częściowy zespół alkoholowy płodu pFAS i neurorozwojowe zaburzenia zależne od alkoholu (ARND).

W 2000 roku wprowadzono określenie: FASD – *Fetal Alcohol Spectrum Disorders*. Jest to termin–parasol opisujący różne zaburzenia powstające w wyniku narażenia płodu na alkohol, nie stanowiący rozpoznania klinicznego, ale określający szerokie spektrum skutków spożywania alkoholu przez ciężarną kobietę.

Celem pracy była ocena przydatności badania MR – obrazowania klasycznego i dyfuzyjnego – w diagnostyce dzieci narażonych na działanie alkoholu w życiu płodowym oraz próba zastosowania parametrów oceny badania MR, które mogą być użyte w praktyce w większości pracowni MR, a które w połączeniu z klasycznymi objawami FAS/FASD mogą być podstawą rozpoznania tych zaburzeń metodami obrazowymi.

Podjęto próbę określenia korelacji pomiędzy przeprowadzonymi pomiarami morfologicznymi w badaniu MR mózgowia, zwłaszcza ciała modzelowatego, a wynikami wybranych testów psychologicznych (WISC-R, test fluencji słownej, test prozodii językowej i emocjonalnej).

Do badań zawartych w niniejszej pracy włączono grupę 92 dzieci, w wieku od 9 do 17 lat, średnia wieku 12,05, z udokumentowanym narażeniem na alkohol w życiu płodowym, prezentujące zaburzenia spełniające kryteria FASD, a niektóre z nich miały postawione kliniczne rozpoznanie FAS. Z tej grupy wydzielono podgrupy spełniające kryteria FAS, pFAS i ARND. Zbadano także grupę kontrolną, w skład której weszło 30 dzieci w wieku od 7 do 16 lat, średnia 12,89. Matki tych dzieci deklarowały całkowitą abstynencję alkoholową w okresie ciąży.

Wszystkie dzieci poddane zostały obrazowaniu MR głowy, u części dzieci z obu grup wykonano również obrazowanie dyfuzyjne. Na podstawie badania obrazowego MR dokonano pomiarów ciała modzelowatego. Wszystkie dzieci miały wykonane zaplanowane testy psychologiczne. Rodzice lub opiekunowie prawni wszystkich badanych wypełnili ankietę, na podstawie której uzyskano informacje o problemach zdrowotnych, rozwojowych, zachowaniu i problemach edukacyjnych.

Dokonano analizy pomiarów ciała modzelowatego oraz względnych stosunków jego wielkości do wielkości mózgu, co miało na celu wyeliminowanie zależności wartości bezwzględnych od wieku dziecka. Stwierdzono, że długość i grubość ciała modzelowatego, wymiar strzałkowy mózgu, pole powierzchni przekroju strzałkowego ciała modzelowatego oraz pole powierzchni przekroju strzałkowego mózgu były statystycznie znamienne mniejsze w grupie FASD w porównaniu z grupą kontrolną.

Ocena parametrów ciała modzelowatego w podgrupach wykazała, że różnicują one podgrupę ARND od grup pFAS i FAS natomiast nie różnicują podgrup pFAS i FAS między sobą.

Stosunek długości ciała modelowanego do długości mózgu w przekrojach strzałkowych w linii środkowej ciała w sposób analogiczny różnicował grupę kontrolną i FASD oraz podgrupy między sobą.

W obrazowaniu dyfuzyjnym wykazano, że intensywność sygnału w wybranych lokalizacjach jest statystycznie istotnie wyższa u dzieci z grupy FASD, co może sugerować mniejszą dojrzałość mieliny u tych dzieci.

Wykazano korelacje między wynikami pomiarów ciała modelowanego i mózgu a współczynnikiem IQ oraz wskaźnikami liczbowymi testów fluencji, prozodii emocjonalnej i językowej. Potwierdza to, że przyjęta metoda oceny badania MR u dzieci z FASD może być przydatnym elementem diagnostyki.

Uzyskane wyniki pozwalają przypuszczać, że zaproponowane metody pomiarów ciała modelowanego i mózgu oraz wprowadzenie DWI mogą znaleźć zastosowanie w diagnostyce obrazowej FASD. Wykonanie pomiarów według zastosowanej w niniejszej pracy metodyki nie wymaga zastosowania żadnego dodatkowego oprogramowania ani innych niż powszechnie stosowane w obrazowaniu MR sekwencji.

8. SUMMARY

Despite general social consciousness regarding the nocivity of alcohol, it is not unusual that pregnant women consume it, even if they are aware of their condition. Alcohol, as a small molecular substance, diffuses through placental barrier to the fetal blood, affecting the development of various systems and organs, especially the central nervous system, causing growth deficiency and brain defects. Those defects have negative impact on social and behavioral aspects of the individual's life.

The aforementioned problem was first described by Paul Lemoine in 1968. Analyzing the cases of children whose mothers were alcoholics, he was able to name their common traits, such as psychophysical underdevelopment, microcephaly, low birth weight, characteristic craniofacial abnormalities and congenital disorders. These observations were confirmed by further research, and new diagnostic methods, such as tomography and MRI, made it possible to tell which parts of brain were most likely to be damaged. It was observed that alcohol causes not only the decrease of brain size, but also abnormalities of shape and size of corpus callosum. As a result of numerous studies, a new disease was described – Fetal Alcohol Syndrome (FAS). The diagnostic criteria of FAS include:

1. All three facial dysmorphic features – smooth philtrum , thin vermilion, small palpebral fissures
2. Growth deficiency
3. CNS abnormalities.

The consequences of fetal alcohol exposure depend on many factors, e.g. the amount of alcohol consumed, model of drinking, pregnancy period. Therefore, they are not equally expressed and not always result in full spectrum FAS. According to the severity of symptoms, the following subgroups are defined: pFAS (partial FAS) and ARND (alcohol-related neurodevelopmental disorder).

In 2000 a new term was introduced – FASD (Fetal Alcohol Spectrum Disorders), describing various abnormalities related to fetal alcohol exposure. However, it is not a clinical diagnosis, but a common term for a wide range of alcohol-related symptoms.

The aim of the study was the assessment of feasibility of standard and diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis of children exposed to alcohol in their fetal period. The protocol was designed to fit the capabilities of most MRI units. Its results, together with classical FAS symptoms, should improve the diagnostic accuracy of alcohol-related disorders. A part of the study focused on the correlation between morphological measurements of corpus callosum and brain and the results of selected psychological tests (WISC-R, verbal fluency, language and emotional prosody).

The study group involved 92 children (9-17 years old, with a mean-age of 12,05) with documented alcohol exposure within fetal period, with the diagnosis of FASD or full-spectrum FAS. They were divided into three subgroups matching the criteria on FAS, pFAS and ARND. The control group involved 30 children (7-16 years old, mean-age 12,89) whose mothers declared full abstinence during pregnancy. All children underwent brain MRI, some members of each group were assessed with DWI. The obtained images were analyzed and measurements of corpus callosum and brain were performed. All children were psychologically assessed with a battery of tests. Parents or legal guardians provided information about health, development, behavior or educational problems.

Corpus callosum was measured and its size compared with the size of the brain which had to eliminate age-related size differences. It was observed that length and thickness of corpus callosum, as well as sagittal brain diameter, midsagittal area of corpus callosum and midsagittal area of the brain were statistically significantly lower in FASD compared with the control group. The assessment of corpus callosum parameters in subgroups showed that these parameters differentiate ARND from pFAS and FAS, however they do not differentiate pFAS from FAS. The ratio of corpus callosum length to brain length differentiated the groups respectively.

The assessment of DWI revealed that signal intensity in selected locations is statistically significantly higher in FASD group compared with the control group. This may suggest delayed maturation of myelin in alcohol-exposed children.

A statistical correlation was found between corpus callosum and brain measurements and the psychological tests results (IQ, the parameters of fluency and prosody tests). This may support the importance of the designed MRI protocol in the diagnosis of FASD. The results of all the aforementioned analyses indicate the possibility of implementation of proposed corpus callosum and brain measurements, as well as DWI, into the diagnostic methods of FASD. None of the proposed methods requires special and sophisticated equipment or software and may be easily incorporated into diagnostic protocols of almost all MRI units.

9. PIŚMIENNICTWO

1. Biblia Tysiąclecia. Wyd trzecie poprawione. Wydawnictwo Pallotinum, Poznań, Warszawa, 1995,244
2. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*. 1973;302:999-1001.
3. Streissguth AP, O'Malley K. Neuropsychiatric implications and long-term consequences of fetal alcohol spectrum disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry*.2000;5:177-90.
4. Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP (1968). Les enfants de parents alcooliques: Anomalies observees a propos de 127 cas. *Quest Med*, 21, 476-482.
5. Pierce, DR, West, JR, “ Blood Alcohol Concentration. A Critical factor for Producing FAE”, *Alcohol*, 3: 269 – 272, 1986.
6. Clarren, SK “FAS: Diagnosis, Treatment and Mechanisms of Teratogenesis”, *Transplacental Disorders: Perinatal Detection, Treatment and Management*, Alan R. Liss Inc., 1990
7. Clarren SK, Smith DW, The fetal alcohol syndrome.*N Engl J Med*.298, 1978, 1063, 1067
8. Riley E, Mattson S, Sowell ER, et al. Abnormalities of the corpus callosum in children prenatally exposed to alcohol.*Alcohol Clin Exp Res*.19, 1995, 1198, 1202
9. Rosett HL, Weiner L, Lee A, et al. Patterns of alcohol consumption and fetal development. *Obstet Gynecol*. 1983;61:539-46.
10. Coles CD. Impact of prenatal alcohol exposure on the newborn and the child. *Clin Obstet Gynecol*. 1993;36:255-66.
11. O’Leary CM, Nassar N, Kurinczuk JJ, et al. Prenatal alcohol exposure and risk of birth defects. *Pediatrics*. 2010;126:e843-50
12. Fetal Alcohol Syndrome: Guidelines for Referral and Diagnosis , National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities Centers for Disease Control and Prevention Department of Health and Human Services, USA 2004

13. May PA, Gossage JP, Marais AS, et al. The epidemiology of fetal alcohol syndrome and partial FAS in a South African community. *Drug Alcohol Depend.* 2007;88:259-71.
14. Ceccanti M, Alessandra Spagnolo P, Tarani L, et al. Clinical delineation of fetal alcohol spectrum disorders (FASD) in Italian children: comparison and contrast with other racial/ethnic groups and implications for diagnosis and prevention. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31:270-7.
15. de Chazeron I, Llorca PM, Ughetto S, et al. Is pregnancy the time to change alcohol consumption habits in France? *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32:868-73.
16. Niemiec KT, Raczyński P, Laskowska-Klita T, et al., Oznaczanie aktywności beta-heksozaminidazy oraz gamma-glutamylotranspeptydazy w moczu jako markerów spożycia alkoholu przez kobiety ciężarne - doniesienie wstępne. *Med Wieku Rozwoj* 2004; 7:629-638
17. Jadczak-Szumilo, T. (2008). Neuropsychologiczny profil dziecka z FAS. Warszawa: Wydawnictwo PARPAMEDIA.
18. Banach M, Alkoholowy Zespół Płodu. Teoria, Diagnostyka, Praktyka.. Kraków: Wydawnictwo WAM, 2011
19. Zachowania zdrowotne kobiet w ciąży. Ekspertyza oparta na wynikach ogólnopolskich badań ankietowych z 2009 r., Główny Inspektorat Sanitarny, Warszawa, 2009
20. Setjksal EO, Tanner J,E, Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *J. Chem. Phys.* 42, 288 (1965)
21. Clarren SK, Alvord EC Jr, Sumi SM, et al. Brain malformations related to prenatal exposure to ethanol. *J Pediatr.* 1978;92:64-7.
22. Streissguth AP, Sampson PD, Barr HM, et al. Studying alcohol teratogenesis from the perspective of the fetal alcohol syndrome: methodological and statistical issues. *Ann N Y Acad Sci.* 1986;477:63-86.
23. Coulter CL, Leech RW, Schaefer GB, et al. Midline cerebral dysgenesis, dysfunction of the hypothalamic-pituitary axis, and fetal alcohol effects. *Arch Neurol.* 1993;50:771-5.
24. Jones KL, Smith DW. The fetal alcohol syndrome. *Teratology.* 1975;12:1-10.
25. Peiffer J, Majewski F, Fischbach H, et al. Alcohol embryo- and fetopathy. Neuropathology of 3 children and 3 fetuses. *J Neurol Sci.* 1979;41:125-37.
26. Wisniewski K, Damska M, Sher JH, et al. A clinical neuropathological study of the fetal alcohol syndrome. *Neuropediatrics.* 1983;14:197-201.

27. Archibald SL, Fennema-Notestine C, Gamst A, et al. Brain dysmorphology in individuals with severe prenatal alcohol exposure. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43:148-54
28. Autti-Ramo I, Autti T, Korkman M, et al. MRI findings in children with school problems who had been exposed prenatally to alcohol. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 2002;44:98–106
29. Mattson, S., Riley, E.P. (1996). Brain anomalies in Fetal Alcohol Syndrome. W: E.L. Abel (red.), *Fetal Alcohol Syndrome. From Mechanism to Prevention* (s. 51-68). New York: CRC Press.
30. Mattson SN, Riley EP, Jernigan TL, et al. Fetal alcohol syndrome: a case report of neuropsychological, MRI and EEG assessment of two children. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research.* 1992;16:1001–1003.
31. Mattson SN, Riley EP, Jernigan TL, et al. A decrease in the size of the basal ganglia following prenatal alcohol exposure: a preliminary report. *Neurotoxicology and Teratology.* 1994;16:283–289.
32. Sowell ER, Thompson PM, Mattson SN, et al. Voxel-based morphometric analyses of the brain in children and adolescents prenatally exposed to alcohol. *NeuroReport.* 2001;12(3):515–523
33. Sowell ER, Thompson PM, Peterson BS, Mattson, et al. Mapping cortical gray matter asymmetry patterns in adolescents with heavy prenatal alcohol exposure. *Neuroimage.* 2002;17:1807–1819.
34. 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.
35. Sowell ER, Thompson PM, Mattson SN, et al. Regional brain shape abnormalities persist into adolescence after heavy prenatal alcohol exposure. *Cerebral Cortex.* 2002;12:856–865
36. Kodituwakku PW, Kalberg W, May PA. The effects of prenatal alcohol exposure on executive functioning. *Alcohol Res Health.* 2001;25:192–198.
37. Mattson SN, Goodman AM, Caine C, et al. Executive functioning in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999;23:1808–1815.
38. Roebuck TM, Simmons RW, Mattson SN, et al. Prenatal exposure to alcohol affects the ability to maintain postural balance. *Alcohol Clin Exp Res.* 1998;22:252–258
39. Roebuck-Spencer TM, Mattson SN, Marion SD, et al. Bimanual coordination in alcohol-

- exposed children: role of the corpus callosum. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004;10:536–548
40. Coles CD, Platzman KA, Lynch ME, et al. Auditory and visual sustained attention in adolescents prenatally exposed to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res.* 2002;26:263–271.
41. Coles CD, Platzman KA, Raskind-Hood CL, et al. A comparison of children affected by prenatal alcohol exposure and attention deficit, hyperactivity disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* 1997;21:150-61.
42. Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, et al. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet.* 1973;1:1267-71.
43. Sowell ER, Mattson SN, Thompson PM et al. Mapping callosal morphology and cognitive correlates: effects of heavy prenatal alcohol exposure. *Neurology.* 2001;57:235-44.
44. Bookstein FL, Sampson PD, Streissguth AP, et al. Geometric morphometrics of corpus callosum and subcortical structures in the fetal-alcohol-affected brain. *Teratology.*2001;64:4–32
45. Bookstein FL, Sampson PD, Connor PD, et al. Midline corpus callosum is a neuroanatomical focus of fetal alcohol damage. *The Anatomical Record.* 2002;269:162–174.
46. Delis, DC, Kaplan, E, & Kramer, JH (2001). *Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS)*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
47. Kodituwakku PW, Kalberg W, May PA. The effects of prenatal alcohol exposure on executive functioning. *Alcohol Res Health.* 2001;25:192-8
48. Lhermitte F, Signoret JL. Analyse neuropsychologique et différentiation des syndromes amnésiques. *Rev Neurol.* 1971;126:164–178.
49. Moss MB, Albert MS, Butters N, et al. Differential patterns of memory loss among patients with Alzheimer's disease, Huntington's disease, and alcoholic Korsakoff's syndrome. *Arch Neurol.* 1986;43:239-46.
50. Kodituwakku PW, May PA, Clericuzio CL, et al. Emotion-related learning in individuals prenatally exposed to alcohol: an investigation of the relation between set shifting, extinction of responses, and behavior. *Neuropsychologia.* 2001;39:699-708.
51. Astley SJ, Clarren SK. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. *Alcohol Alcohol.* 2001;36:147-59.
52. Astley SJ, Clarren SK. A case definition and photographic screening tool for the facial phenotype of fetal alcohol syndrome. *J Pediatr.* 1996;129:33–41.

53. Astley SJ, editor. In: Fetal alcohol syndrome facial photograph analysis software. Seattle: University of Washington; 2003.
54. Astley SJ. Diagnostic guide for fetal alcohol spectrum disorders: the 4-digit diagnostic code. 3. Seattle, WA: University of Washington Publication Services; 2004.
55. Astley SJ, Clarren SK. Diagnosing the full spectrum of fetal alcohol-exposed individuals: introducing the 4-digit diagnostic code. *Alcohol Alcohol*. 2000 Jul-Aug;35(4):400-10.
56. Hurks PP, Vles JS, Hendriksen JG, Kalff AC, et al. Semantic category fluency versus initial letter fluency over 60 seconds as a measure of automatic and controlled processing in healthy school-aged children. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006;28:684-95.
57. Ruff RM, Light RH, Parker SB, et al. Benton Controlled Oral Word Association Test: reliability and updated norms. *Arch Clin Neuropsychol*. 1996;11:329-38.
58. Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch Clin Neuropsychol*. 1999;14:167-77.
59. Łojek E, Bateria Testów do Badania Funkcji Językowych i Komunikacyjnych Prawej Półkuli Mózgu (RHLB-PL). 2007, Wydawnictwo Pracownia Psychologiczna, Warszawa
60. Astley SJ, Aylward EH, Olson HC, et al. Coggins TE, et al. Magnetic resonance imaging outcomes from a comprehensive magnetic resonance study of children with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 2009;33:1671-1689.
61. Swayze VW, 2nd, Johnson VP, Hanson JW, et al. Magnetic resonance imaging of brain anomalies in fetal alcohol syndrome. *Pediatrics*. 1997;99:232-240.
62. Zajac A, Herman-Sucharska I, Kubik A et al. Wyniki badań MR i MRA u dzieci z migreną z aurą. *Przegl Lek*. 2007;64:934-6.
63. Rajarethinam R, Sohi J, Arfken C, et al. No difference in the prevalence of cavum septum pellucidum (CSP) between first-episode schizophrenia patients, offspring of schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophr Res*. 2008;103:22-5.
64. Soto-Ares G, Joyes B, Lemaître MP, et al. MRI in children with mental retardation. *Pediatr Radiol*. 2003;33:334-45.
65. Trzesniak C, Oliveira IR, Kempton MJ, et al. Are cavum septum pellucidum abnormalities more common in schizophrenia spectrum disorders? A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2011;125:1-12.

66. Born CM, Meisenzahl EM, Frodl T, et al. The septum pellucidum and its variants. An MRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;254:295-302.
67. Spadoni AD, McGee CL, Fryer SL, et al. Neuroimaging and fetal alcohol spectrum disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31:239-45.
68. Steen RG, Hamer RM, Lieberman JA. Measuring brain volume by MR imaging: impact of measurement precision and natural variation on sample size requirements. *AJNR Am J Neuro-radiol.* 200;28:1119-25.
69. Bookstein FL, Sampson PD, Connor PD, et al. Midline corpus callosum is a neuroanatomical focus of fetal alcohol damage. *Anat Rec Part B New Anat.* 2002;269:162–174
70. Bookstein FL, Streissguth AP, Sampson PD, et al. Corpus callosum shape and neuropsychological deficits in adult males with heavy fetal alcohol exposure. *NeuroImage.*2002;15:233–251
71. Johnson VP, Swayze VW II, Sato Y, et al. Fetal alcohol syndrome: craniofacial and central nervous system manifestations. *Am J Med Genet.* 1996;61:329-39.
72. Stratton K, Howe C, Battaglia F. Fetal alcohol syndrome. Diagnosis epidemiology prevention and treatment. Washington, DC: Institute of Medicine, National Academy; 1996.
73. Roussotte FF, Sulik KK, Mattson SN, Riley EP, Jones KL, Adnams CM, May PA, O'Connor MJ, Narr KL, Sowell ER. Regional brain volume reductions relate to facial dysmorphology and neurocognitive function in fetal alcohol spectrum disorders. *Hum Brain Mapp.* 2012;33:920-37
74. Lebel C, Roussotte F, Sowell ER. Imaging the impact of prenatal alcohol exposure on the structure of the developing human brain. *Neuropsychol Rev.* 2011;21:102-18.
75. Riiikonen RS, Nokelainen P, Valkonen K, et al. Deep serotonergic and dopaminergic structures in fetal alcoholic syndrome: a study with nor- β -CIT-single-photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging volumetry. *Biol Psychiatry.* 2005;57:1565–1572.
76. Cortese BM, Moore GJ, Bailey BA, et al. Magnetic resonance and spectroscopic imaging in prenatal alcohol-exposed children: preliminary findings in the caudate nucleus. *Neurotoxicology and Teratology.* 2006;28:597–606.
77. Willoughby KA, Sheard ED, Nash K, et al. Effects of prenatal alcohol exposure on hippocampal volume, verbal learning, and verbal and spatial recall in late childhood. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2008;14:1022–1033.

78. Lebel C, Rasmussen C, Wyper K, et al. Brain diffusion abnormalities in children with fetal alcohol spectrum disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32:1732–1740.
79. Bjorkquist OA, Fryer SL, Reiss AL, et al. Cingulate gyrus morphology in children and adolescents with fetal alcohol spectrum disorders. *Psychiatry Research.* 2010;181:101–107
80. Nardelli A, Lebel C, Rasmussen C, et al. Extensive deep gray matter volume reductions in children and adolescents with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35:1404-17.
81. Nakao T, Radua J, Rubia K, et al. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry.* 2011;168:1154-63.
82. Rosso IM, Makris N, Thermenos HW, et al. Regional prefrontal cortex gray matter volumes in youth at familial risk for schizophrenia from the Harvard Adolescent High Risk Study. *Schizophr Res.* 2010;123:15-21.
83. Mattson SN, Riley EP, Sowell ER, et al. A decrease in the size of the basal ganglia in children with fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996;20:1088-93.
84. Bookstein FL, Streissguth AP, Connor PD, et al. Damage to the human cerebellum from prenatal alcohol exposure: the anatomy of a simple biometrical explanation. *Anat Rec B New Anat.* 2006;289:195-209.
85. Sowell ER, Johnson A, Kan E, et al. Mapping white matter integrity and neurobehavioral correlates in children with fetal alcohol spectrum disorders. *J Neurosci.* 2008;28:1313-9.
86. Wozniak JR, Mueller BA, Chang PN, et al. Diffusion tensor imaging in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006;30:1799-806
87. Lansberg MG, Thijs VN, O'Brien MW, et al. Evolution of apparent diffusion coefficient, diffusion-weighted, and T2-weighted signal intensity of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:637-44
88. Kan P, Liu JK, Hedlund G, et al. The role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in pediatric brain tumors. *Childs Nerv Syst.* 2006;22:1435-9.
89. Springer S, Deutsch G. (1981) *Left Brain, Right Brain*. San Francisco, CA: Freeman
90. Walsh K (2000) *Neuropsychologia kliniczna*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa
91. Parsons OA. Neuropsychological deficits in alcoholics: facts and fancies. *Alcohol Clin Exp Res.* 1977;1:51–56.

92. Niedzielski A, Klimkowski M, (1994) Stan funkcji poznawczych w zespole uzależnienia alkoholowego. Analiza neuropsychologiczna. W Klimkowski M, Herzyk A (red) Neuropsychologia kliniczna. Wydawnictwo UMCS Lublin, s 193-212
93. Natsume J, Bernasconi N, Miyauchi M, et al. Hippocampal volumes and diffusion-weighted image findings in children with prolonged febrile seizures. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2007;186:25-8.
94. Twomey E, Twomey A, Ryan S, et al. MR imaging of term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy as a predictor of neurodevelopmental outcome and late MRI appearances. *Pediatr Radiol.* 2010;40:1526-35.
95. Manara R, Burlina AP, Citton V, et al. Brain MRI diffusion-weighted imaging in patients with classical phenylketonuria. *Neuroradiology.* 2009;51:803-12.
96. Cakmakci H, Pekcevik Y, Yis U, et al. Diagnostic value of proton MR spectroscopy and diffusion-weighted MR imaging in childhood inherited neurometabolic brain diseases and review of the literature. *Eur J Radiol.* 2010;74:e161-71.
97. Londoño A, Castillo M, Lee YZ, et al. Apparent diffusion coefficient measurements in the hippocampi in patients with temporal lobe seizures. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:1582-6.
98. Ma X, Coles CD, Lynch ME, et al. Evaluation of corpus callosum anisotropy in young adults with fetal alcohol syndrome according to diffusion tensor imaging. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29:1214-22.
99. Fryer SL, Schweinsburg BC, Bjorkquist OA, et al. Characterization of white matter microstructure in fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33:514–521
100. Li L, Coles CD, Lynch ME, et al. Voxel-wise and skeleton-based region of interest analysis of fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorders in young adults. *Hum Brain Mapp.* 2009
101. Mattson SN, Crocker N, Nguyen TT. Fetal alcohol spectrum disorders: neuropsychological and behavioral features. *Neuropsychol Rev.* 2011 Jun;21(2):81-101.
102. Warren KR, Bast RJ. Alcohol-related birth defects: an update. *Public Health Rep.* 1988;103:638-42.
103. Cramer C, Davidhizar R. FAS/FAE: impact on children. *J Child Health Care.* 1999;3:31-4.
104. Adnams CM. Perspectives of intellectual disability in South Africa: epidemiology, policy, services for children and adults. *Curr Opin Psychiatry.* 2010;23:436-40.

105. Mattson SN, Schoenfeld AM, Riley EP. Teratogenic effects of alcohol on brain and behavior. *Alcohol Res Health*. 2001;25:185-91.
106. McGee CL, Schonfeld AM, Roebuck-Spencer TM, Riley EP, Mattson SN. Children with heavy prenatal alcohol exposure demonstrate deficits on multiple measures of concept formation. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32:1388-97.
107. Chasnoff IJ, Wells AM, Telford E, et al. Neurodevelopmental functioning in children with FAS, pFAS, and ARND. *J Dev Behav Pediatr*. 2010;31:192-201.
108. Reiss AL, Abrams MT, Singer HS, Ross JL, Denckla MB. Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain*. 1996;119:1763-74.
109. Chen X, Coles CD, Lynch ME, et al. Understanding specific effects of prenatal alcohol exposure on brain structure in young adults. *Hum Brain Mapp*. 2012;33:1663-76.
110. Luders E, Narr KL, Bilder RM, et al. Positive correlations between corpus callosum thickness and intelligence. *Neuroimage*. 2007;37:1457-64.
111. Luders E, Thompson PM, Narr KL, et al. The link between callosal thickness and intelligence in healthy children and adolescents. *Neuroimage*. 2011;54:1823-30.
112. Ganjavi H, Lewis JD, Bellec P, et al. Brain Development Cooperative Group. Negative associations between corpus callosum midsagittal area and IQ in a representative sample of healthy children and adolescents. *PLoS One*. 2011;6:e19698.
113. Peterson BS, Feineigle PA, Staib LH, et al. Automated measurement of latent morphological features in the human corpus callosum. *Hum Brain Mapp*. 2001;12:232-45.
114. Davatzikos C, Barzi A, Lawrie T, et al. Correlation of corpus callosal morphometry with cognitive and motor function in periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics*. 2003;34:247-52.
115. Kerns KA, Don A, Mateer CA, et al. Cognitive deficits in nonretarded adults with fetal alcohol syndrome. *J Learn Disabil*. 1997;30:685-93.
116. Korkman M, Kettunen S, Autti-Rämö I. Neurocognitive impairment in early adolescence following prenatal alcohol exposure of varying duration. *Child Neuropsychol*. 2003;9:117-28.
117. Green CR, Mihic AM, Nikkel S, et al. Executive function deficits in children with fetal alcohol spectrum disorders (FASD) measured using the Cambridge Neuropsychological Tests Automated Battery (CANTAB). *J Child Psychol Psychiatry*. 2009;50:688-97.

118. Kaemingk KL, Mulvaney S, Halverson PT. Learning following prenatal alcohol exposure: performance on verbal and visual multitrial tasks. *Arch Clin Neuropsychol*. 2003;18:33-47.
119. O'Leary CM. Fetal alcohol syndrome: diagnosis, epidemiology, and developmental outcomes. *J Paediatr Child Health*. 2004;40:2-7.
120. Wacha VH, Obrzut JE, Effects of Fetal Alcohol Syndrome on Neuropsychological Function *J Dev Phys Disabil* (2007) 19:217–226
121. Sood B, Delaney-Black V, Covington C, et al. Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. dose-response effect. *Pediatrics*. 2001;108:E34.
122. Van Der Leeden M, Van Dongen K, Kleinhout M, et al. Infants exposed to alcohol prenatally: outcome at 3 and 7 months of age. *Ann Trop Paediatr*. 2001;21:127-34.
123. Coggins TE, Timler GR, Olswang LB. A state of double jeopardy: impact of prenatal alcohol exposure and adverse environments on the social communicative abilities of school-age children with fetal alcohol spectrum disorder. *Lang Speech Hear Serv Sch*. 2007;38:117-27.
124. Olson HC, Streissguth AP, Sampson PD, et al. Association of prenatal alcohol exposure with behavioral and learning problems in early adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:1187-94.
125. Marinkovic K, Baldwin S, Courtney MG, Witzel T, Dale AM, Halgren E. Right hemisphere has the last laugh: neural dynamics of joke appreciation. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2011;11:113-30.
126. Ross ED, Thompson RD, Yenkosky J. Lateralization of affective prosody in brain and the callosal integration of hemispheric language functions. *Brain Lang*. 1997;56:27-54.
127. Kostandov EA, Kurova NS, Cheremushkin EA, et al. Dynamics of the spatial organization of cortical electrical activity during the formation and actualization of a cognitive set to facial expression. *Neurosci Behav Physiol*. 2008;38:15-22
128. Jodzio K, Łojek E, Bryan K, Functional and neuroanatomical analysis of extralinguistic disorders in right hemisphere-damaged patients. *Psychology of Language and Communication* 2005, Vol. 9, No. 1 55-73

Praca została częściowo sfinansowana z pracy statutowej UJ CM nr K/ZDS/002895