

VEDLEGG

**Kunnskapsbasert faglig retningslinje for
diagnostisk utredning av Føtal Alkohol Spektrum
forstyrrelse (FASD) i barne - og ungdomsalder**

Revidert September 2025



Innhold

VEDLEGG 1: En oversikt over de ulike diagnosesystemene for FASD.....	3
VEDLEGG 2: Utdypende informasjon om vekstavvik ved FASD.....	6
VEDLEGG 3: Utdypende informasjon om ansiktskarakteristika	10
VEDLEGG 4: Utdypende informasjon om CNS funksjonsutredning	13
VEDLEGG 5: Utdypende informasjon om prenatal alkoholeksponering	26
VEDLEGG 6: Tabell over diagnostiske kriterier for FASD i internasjonale retningslinjer/diagnosesystemer.....	31
VEDLEGG 7: Utdypende informasjon om supplerende medisinske undersøkelser	41
VEDLEGG 8: Tallkombinasjoner i 4-Digit Code og FASD subgruppe	44
VEDLEGG 9: Metoderapport.....	46
Vedlegg 10: Kunnskapsoppsummering	48
VEDLEGG 11: Høringsinstanser	49
Referanser.....	50



VEDLEGG 1: En oversikt over de ulike diagnosesystemene for FASD

I arbeidet med aktuelle retningslinje har vi tatt utgangspunkt i klinisk oppslagsverk (BMJ Best Practice og UpToDate) [1, 2] samt 10 nasjonale retningslinjene som benyttes internasjonalt:

- **USA: 4-Digit Diagnostic Code**
- **USA: Institute of Medicine (IOM):** [Updated Clinical Guidelines for diagnosing FASD \(IOM\).](#)
- **USA: Center for Disease Control (CDC):** [Fetal Alcohol Syndrome; Guideline for referral and diagnosis.](#)
- **Australsk retningslinje:** [Australian Guidelines for Assessment and Diagnosis of FASD.](#)
- **Dansk retningslinje:** [Fetal Alcohol Spectrum Disorders.](#)
- **Skotsk/engelsk retningslinje:** [SIGN 156 Children and Young people exposed prenatally to alcohol. A national guideline.](#)
- **Polsk retningslinje:** [Diagnosis of Fetal Alcohol Spectrum Disorders \(FASD`s\): Guidelines of Interdisciplinary Group of Polish professionals.](#)
- **Tysk retningslinje:** [Diagnosis of fetal alcohol syndrome \(FAS\): German guideline version 2013.](#)
- **Kanadisk retningslinje:** Oppdatering: [Fetal Alcohol Spectrum Disorder: A guideline for diagnosis across the lifespan](#); (Original guideline: [Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis.](#))
- **Italiensk retningslinje:** [Italian Guidelines for the diagnosis and treatment of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: diagnostic criteria](#); benytter IOM-kriteriene.

Dette representerer de to høyeste nivåer i kunnskapspyramiden etter systemnivået, som benyttes for evidens-basert helsekunnskap [3].

Det er en utfordring at det eksisterer ulike diagnostiske retningslinjer og BMJ Best Practice anbefaler at det fokuseres på å etablere en felles gullstandard for utredning og diagnostisering av FASD. Videre vektlegges det at diagnostisering er viktig for å identifisere barnets behov og styrker, justere forventninger til barnet og sette inn tidlig intervensjon. BMJ Best Practice rapporterer at den mest brukte retningslinjen i USA for diagnostisk utredning av FASD er 4-Digit Code, etterfulgt av IOM- og CDC- kriteriene, men sistnevnte dekker kun FAS. Det er ikke grunnlag for å konkludere med hensyn til hvilket system som skal brukes, men det er godt grunnlag for å anbefale å bruke ett av dem for å sikre en systematisk utredning.

Betegnelsene er noe ulike mellom systemene, og det er ulik definisjon og vektning av kriterier. For en oversikt over nøkkeltrekk for diagnostikk av FASD i de ulike retningslinjene, se *Vedlegg 6*.

Samtlige retningslinjer inkluderer kriterier for FAS (ICD-10 diagnose Q86.0), mens retningslinjer fra Australia, Canada og Skottland/England bruker begrepet *FASD med alle 3 ansiktstrekk* i stedet for FAS og *FASD uten ansiktstrekk*. Det er enighet om at spesifisiteten som disse tre ansiktstrekkene medfører, er så høy at diagnosen FAS kan stilles uten bekreftet PAE. Det er også enighet om at man må ha bekreftet PAE for å kunne beskrive FASD, uansett hvilke begreper man bruker under denne paraplybetegnelsen.



Noen hovedpunkter når det gjelder forskjeller i vurderingen av nøkkelskriterier:

- **Vekst:** De kanadiske retningslinjene inkluderer ikke lenger vekst som ett av kriteriene for FAS eller FASD. Det samme gjelder for retningslinjene fra Skottland/England og Australia som baserer seg i stor grad på den kanadiske retningslinjen. I den siste reviderte utgaven av 4-Digit Code fra 2024 så er vekst fortsatt et nøkkelskriterium, men vekstavvik er ikke lenger nødvendig for å stille diagnosen FAS. Øvrige retningslinjer anbefaler å inkludere vekst og samtlige vektlegger da vekt og lengde enten ved fødsel eller senere. «Cut-off» for avvik er imidlertid ulikt og varierer fra 3.percentil til 10.percentil. Noen inkluderer også kroppsmasseindeks eller hodeomkrets under dette punktet.
- **Ansiktstrekk forenlig med FAS:** BMJ Best Practice anbefaler å bruke 4-Digit Code for vurdering av ansiktstrekk [1]. Av de ni diagnosesystemene bruker åtte Lip-Philtrum Guide fra 4-Digit Code for å vurdere ansiktskarakteristika ved FASD. Det er ingen uenighet om hvilke tre ansiktstrekk som er (mest) spesifikke for FAS; små øyespalter, glatt filtrum og tynn overleppe.
- **CNS-dysfunksjon:** Samtlige systemer vektlegger at barnet må ha en funksjonssvikt som med stor sannsynlighet er relatert til CNS-dysfunksjon. Hvilke funksjoner som foreslås utredet, metodekrav og hvor store funksjonelle vansker som er betydningsfulle, er ulikt for de ulike retningslinjene – se *vedlegg 6* for mer informasjon.
- **Prenatal alkoholeksponering:** Det er uenighet når det gjelder hvordan man kartlegger og definerer PAE. Flere systemer har en «cut-off» for størrelse på eksponering (CDC, Danmark, IOM, Polen, Italia), andre ikke (Australia, Tyskland, 4-Digit Code, Skottland/England). Det er en stor utfordring at man ikke har forskningsbasert evidens for en nedre grense for mengde PAE som ikke representerer noen fare for fosteret, se *avsnitt 3.5 Prenatal alkoholeksponering* og *Vedlegg 5: Utdypende informasjon om prenatal alkohol-eksponering*.

Sammenlikning av diagnosesystemene

Det finnes få vitenskapelige studier hvor man har sammenliknet utkomme etter diagnostisk utredning av FASD ved bruk av ulike diagnosesystemer/retningslinjer på de samme pasientene. Ingen av studiene er prospektive. Dette betyr at forskerne har utredet pasienter med «sitt» system, og senere brukt innsamlede data for å re-vurdere ut fra ulike andre diagnostiske systemer. Det medfører flere metodemessige utfordringer å skulle diagnostisere kun på bakgrunn av journalopplysninger, blant annet er det da ikke rom for klinisk skjønn, og data er samlet inn med et annet fokus enn det som ville vært valgt dersom utgangsmetoden var et annet diagnosesystem.

Coles et al. [4] er medforfatter på den kanadiske retningslinjen og har sammenliknet diagnostisk utkomme ved bruk av fem ulike diagnosesystemer, hvorav fire er velkjente; CDC, 4-Digit Code (gammel versjon), IOM og den kanadiske retningslinjen. Studien var retrospektiv og inkluderte ca. 1500 barn henvist for utredning med spørsmål om FASD ved en universitetsklinikk (Emory University School of Medicine). Cohens kappa ble brukt som statistisk metode som et mål på samsvar mellom observatører, eller i dette tilfellet samsvar i utkomme mellom de ulike retningslinjene. Perfekt samsvar ga verdien 1, mens totalt forskjellig resultat ga verdien 0. Lite samsvar hadde kappa-verdi 0.10-0.20, rimelig samsvar 0.21-0.40, moderat samsvar 0.41-0.60, betydelig samsvar 0.61-0.80, og mens nær perfekt samsvar ga kappa-verdi 0.81-0.99. Som de fleste statistiske metoder, har Cohens kappa noen svakheter [5]. Samsvar som gjelder FAS diagnose var moderat mellom CDC og den kanadiske retningslinjen, mens det var lite samsvar mellom disse og 4-Digit Code. For å kunne skille



mellom FASD og ikke-FASD var det moderat samsvar mellom 4-Digit Code og IOM, og rimelig til moderat samsvar mellom 4-Digit Code og den kanadiske retningslinjen. Når man så på samsvar ut fra de 4 nøkkelkriteriene: vekst, ansikt, CNS dysfunksjon og PAE, var det nesten perfekt samsvar i forhold til vekst mellom alle systemene, men ikke samsvar i forhold til ansiktstrekk. Forskerne knytter dette til ulike grenseverdier for øyespaltelengde og fravær av gode grenseverdier for barn under 6 år. Det var noe bedre samsvar mellom retningslinjene når det gjaldt CNS dysfunksjon, men stor variasjon innad - fra lite samsvar (kanadisk retningslinje versus IOM og CDC versus IOM) til moderat samsvar mellom den kanadiske retningslinjen og 4-Digit Code (kappa 0.54) [4].

Konklusjonen blir at de ulike diagnostiske systemene/retningslinjene har dårlig samsvar seg imellom med hensyn til diagnostisk utkomme, og at det åpenbart mangler en gullstandard. I etterkant av aktuelle publisering publiserte Astley (2017) et brev til redaktør av aktuelle tidsskrift: *Alcohol Clinical and Experimental Research* hvor hun bl.a. påpekte at det ikke var benyttet korrekte grenseverdier for ansiktskarakteristika for deltakere med afro-amerikansk bakgrunn, noe som førte til en retting av artikkelen til Coles et al. fra 2016 [6]. På grunn av dette er det usikkert hva samsvaret mellom metodene faktisk er.

Susan Astley Hemingway publiserte i 2019 en studie hvor hun sammenliknet 4-Digit Code (gammel versjon), den australske retningslinjen fra 2016 og IOM-retningslinje fra 2016 [7]. Forskerne benyttet data fra ca. 1300 pasienter henvist med spørsmål om FASD til klinikken ved Universitetet i Washington. Totalt sett kom 82% av utvalget ut med en beskrivelse innen FASD for minst en av de tre retningslinjene, men bare 11% fikk en FASD diagnose i alle retningslinjene. Forfatterne forklarer forskjellene med ulike kriterier vedr. «cut-off» for mengde PAE, vekst (som ikke inkludert i den kanadiske retningslinjen), krav til kun 2 av 3 ansiktstrekk for diagnose FAS i IOM-kriteriene, strenge krav til tegn på CNS dysfunksjon hos små barn og eksklusjon av moderat dysfunksjon, definert som 1-2 domener $\leq -2sd$ fra gjennomsnitt (CNA tallskåre 2 i 4-Digit Code). FASD med moderat CNS dysfunksjon er vist å være det vanligste kliniske utkommet forårsaket av PAE i et dyrestudie av primater (n=34) hvor alle forsøksdyrene fikk samme PAE [8].

Det foreligger en valideringsstudie av 4-Digit Code (gammel versjon) basert på 2550 pasienter utredet ved Universitetet i Washington, Seattle [9]. Artikkelen oppsummerer funn fra 20 års utredningsarbeid og viser god sammenheng mellom graden av tilstedeværelse av de ulike nøkkelkriteriene vekst, ansikt, CNS affeksjon og PAE (eks. lavere høyde, vekt og hodeomkrets korrelerte med mindre hjernevolumer og større funksjonsvansker ved tilstedeværelse av alle ansiktstrekk forenlig med FAS). Av stor interesse i klinikken var den høye graden av samsvar mellom vurderinger gjort av ulike fagpersoner (inter- og intra-rater reliabilitet).



VEDLEGG 2: Utdypende informasjon om vekstavvik ved FASD

Prenatal eller postnatal vekstforsinkelse vektlegges ved vurdering av FASD i de fleste diagnostiske retningslinjer/guidelines, og vekstavvik vil kreves for å stille diagnosen FAS i noen av retningslinjene, men ikke lenger den reviderte versjonen av 4-Digit Code fra 2024 (se *vedlegg 1*). Vekstforsinkelsen ved FASD kan vedvare inn i ungdomsårene og voksen alder, selv om «vekstspurten» i puberteten kan fungere som en midlertidig «maskering» av vekstavviket ved FASD.

Ved vurdering av vekst kan man enten bruke fødselsdata (som sier noe om prenatal vekst) eller vekstdata fra tidligere i barnealder, evt. ved aktuell alder. Man baserer vurderingen på det tidspunktet hvor det var/er størst avvik i samme sett av høyde- og vekstdata, dvs. man må bruke vekt og høyde fra samme tidspunkt. Høydepercentil etter fødsel er vist å være mer sensitivt parameter enn vektpercentil for å vurdere vekstavvik ved FASD [10].

Vekstforsinkelse som fører til vekstavvik, kan forekomme prenatalt og/eller postnatalt. Prenatal veksthemning kan skyldes maternelle faktorer (eks. sykdom, dårlig kosthold/underernæring), redusert morkakefunksjon og/eller tilstander som rammer fosteret [11].

Veksthemning i fosterlivet vil kunne vise seg som nedsatt fødselsvekt i forhold til gestasjonsalder. Small-for-gestational-age (SGA) defineres vanligvis som fødselsvekt under 10-percentilen i forhold til svangerskapslengde, etnisitet, kjønn og paritet. Avvikende spiseatferd og spisevaner som for eksempel oral aversjon og overfølsomhet for tekstur, problemer med å tygge, problemer med å håndtere bestikk, pica og dårlig appetitt, er alle beskrevet ved FASD [12]. Disse faktorene vil kunne gi eller forsterke et postnatalt vekstavvik. Se for øvrig *avsnitt 5 Differensialdiagnoser* for mer utfyllende om årsaker til vekstavvik.

Dokumentasjon av vekstforsinkelse kan kreve innhenting av tidligere vekstregistreringer (fra journal eller helsestasjonen) og plotting av vekstparametre fra fødsel til nåværende alder.

4-Digit Code anbefaler at høydepersentil er justert for alder og kjønn. Dersom biologiske foreldres høyde er kjent, kan man justere for det, men ofte mangler slike opplysninger, spesielt hos fosterbarn og ved adopsjon. Vektpersentil bør også justeres for alder og kjønn, men ikke for høyde.

Standardiserte nasjonale skjema for vekst og høyde anbefales brukt

(<https://www.vekststudien.no/last-ned-vekstkurvene/>). De norske vekstkurvene for barn 4-19 år inneholder ikke mål for hodeomkrets, noe som er en svakhet. Hodeomkretsmål for denne aldersgruppen finnes under fanen *Vekst* i journalsystemet DIPS Arena eller i eldre percentilskjemaer for norske barn.

Etnisitet utgjør en feilkilde når man skal vurdere evt. vekstavvik hos et barn med spørsmål om FASD. I den grad som det er mulig, bør vekstdata vurderes ut fra vekstkurve for aktuelle befolkningsgruppe. Dette er spesielt viktig når det gjelder å vurdere fødselsvekt/ fødsels-lengde da norske barn (og dermed norske vekstkurver) angir høyere verdier enn for de fleste andre barn [13]. Man bør forsøke å skaffe vekstkurver for det landet som barnet kommer fra, spesielt når man skal vurdere vekstdata fra fødsel og småbarnsalder. Av og til kan slike vekstkurver finnes på nettet ved Google-søk, evt. på ulike adopsjonsforas nettsider (<http://adoptmed.org/topics/growth-charts.html>). Feilkilder ved bruk av slike nasjonale vekstkurver er utdaterte data, små materialer, eller data basert på underernærte populasjoner. I mange tilfeller vil det derfor være bedre å benytte World Health Organization (WHO) sine vekstkurver for barn som ikke er etnisk norske.



WHO sine vekstkurver/tabeller

Dersom nasjonale kurver ikke er tilgjengelige, kan man bruke WHO sine vekstkurver. Disse finnes på <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards>. Her finner man både vekstkurver (z-skårer eller percentiler) og tabeller med mer detaljerte percentil-opplysninger. Vekstdata fra WHO bygger på innsamlede data fra den store studien - Multicentre Growth Reference Study (MGRS) – som ble gjennomført i perioden 1997 - 2003.

MGRS samlet vekstdata fra ca. 8500 barn fra ulike kulturer med forskjellig etnisk bakgrunn (Brasil, Ghana, India, Norge, Oman og USA). Disse vekstkurvene fra WHO utgjør en internasjonal standard som representerer den beste beskrivelsen av fysiologisk vekst hos alle barn fra fødsel til 5 års alder. Tall fra *Vekststudien i Bergen* viser at de norske barna i snitt er større enn kurvene til WHO både på høyde, vekt og hodeomkrets (<https://www.vekststudien.no/>). For eldre barn av ikke-norsk/ikkekaukasiske etnisitet som enten er født i Norge eller har bodd her i flere år, bør man vurdere å bruke både norske kurver og det som evt. finnes av kurver for aktuelle etnisitet. Uansett så vil vekstvurderingen inneholde feilkilder som gjør at man bør være forsiktig med å tolke resultatet, så sant det ikke dreier seg om åpenbare avvik fra normalverdiene.

Dessverre er det ikke konsensus mellom de ulike diagnostiske retningslinjene når det gjelder inkludering og gradering av vekstavvik i forhold til diagnostisering av FAS/FASD. *Vedlegg 6 Tabell: Oversikt over diagnostiske kriterier fra internasjonale retningslinjer* viser hvordan vekstavvik graderes i de ulike systemene.

Hvorfor vekstavvik bør inngå som et nøkkelkriterium ved vurdering av FASD

Det finnes argumenter både for og imot at vekstavvik skal inngå som et nøkkelkriterium i diagnostisering av FAS/FASD. Astley et.al. (2016) konkluderte med at vekstavvik var et essensielt diagnostisk kriterium for FAS, men dette er endret i den reviderte versjonen av 4-Digit Code fra 2024. Man trenger ikke lenger vekstavvik for å kunne stille diagnosen FAS. 4-Digit Code har allikevel beholdt vekstavvik som nøkkelkriterium i 4-Digit Code, noe som kan virke litt underlig siden det ikke lenger er et diagnostisk kriterium. En mulig forklaring på dette kan være en studie av eget datamateriale som omhandlet 1814 pasienter med FASD fra Universitetet i Washington, hvor forfatterne fant en signifikant korrelasjon mellom vekstavvik og PAE, også etter å ha kontrollert for prenatal nikotinesponering. I tillegg fant man at vekstavvik var like prevalent (34% hadde høyde og/eller vekt ≤ 10 percentilen) blant personer med FASD som de andre nøkkelkriteriene ansiktstrekk og CNS avvik. Lav postnatal høyde var den vanligste formen for vekstavvik. Graden av vekstavvik korrelerte med klinisk alvorlighetsgrad av FASD. Individer med vekstavvik hadde 2-3x økt risiko for alvorlig hjernedysfunksjon, og 60% av individer med uttalt vekstavvik hadde alvorlig hjernedysfunksjon. Forfatterne poengterer dog at vekstavvik ikke er spesifikt for eller forårsaket kun av PAE, mens FAS ansiktskarakteristika er det (se *avsnitt 5 Differensialdiagnoser*). Forfatterne mener at den høye korrelasjonen mellom vekstavvik og både graden av ansiktskarakteristika og PAE indikerer sterkt at PAE bidrar til vekstavviket [10].

Carter et al. (2016) vurderte vekstavvik til barn født av 93 kvinner med stort alkoholforbruk under graviditeten samt barn av 64 kontroller. Blant barna eksponert for stort alkohol-forbruk var 55% født SGA (fødselsvekt under 10 percentilen) mot 19% i kontrollgruppen. Barn født SGA og med manglende «catch-up»-vekst hadde den høyeste PAE og hadde svakest kognitive resultater. Barn med SGA og



postnatal «catch-up»-vekst hadde noe lavere eksponering og gjorde det bedre på de nevrokognitive testene. Barn uten tegn på vekstavvik gjorde det best kognitivt. Forfatterne konkluderte med at barnets vekstkurve over tid var en biologisk indikator for alkoholrelaterte kognitive vansker [14].

I en systematisk oppsummeringsstudie av Mamluk et al. hvor 23 studier ble inkludert, fant man en sannsynlig årsakssammenheng mellom PAE og kognitivt utkomme, og en svakere sammenheng mellom PAE og redusert fødselsvekt [15].

I en rapport fra *The Japan Environment and Children's Study* i 2021 undersøkte man assosiasjonen mellom PAE og føtal vekstrestriksjon hos 95 761 gravide japanske kvinner i en prospektiv fødselskohort. Et forbruk tilsvarende en ukentlig dose alkohol i andre/tredje trimester viste en signifikant negativ korrelasjon med standard deviasjon (SD; Z) skåre for fødselsvekt, fødselslengde og hodeomkrets ved fødsel. Et forbruk tilsvarende en ukentlig dose alkohol i andre/tredje trimester viste i tillegg en signifikant positiv korrelasjon med forekomst av Z-skåre ≤ -1.5 for hodeomkrets ved fødsel, men ikke for fødselsvekt eller fødselslengde. Et maternelt alkoholinntak i andre/tredje trimester over henholdsvis 5, 20, and 100 g/uke påvirket både fødselsvekt, fødselslengde og hodeomkrets ved fødsel. Forfatterne konkluderte med at lavt-til-moderat alkoholinntak under svangerskapet kan påvirke fostervekst [16]. Lee et al. (2018) fant sammenheng mellom mengden av fettsyre-etylestere (FAEEs) i første avføring (mekonium), som markør for PAE, og reduserte vekstparametre hos den nyfødte [17].

En rekke dyrestudier og laboratoriestudier har vist sammenheng mellom PAE, vekstforsinkelse hos fosteret med nedsatt fødselsvekt som resultat [18]. Gualdoni et al. påviste avvik i vaskularisering med nedsatt perfusjon og vekst av placenta samt dysregulering av vekstfaktorer (VEGF) som årsak til intrauterin vekstavvik i en musemodell [19]. Kitsiou-Tzeli og Tzetis fant at PAE kan medføre epigenetiske endringer i gener som blant annet styrer fostervekst, og resultere i intrauterin vekstretardasjon [20]. Liyanage et al. sin oppsummeringsartikkel viser hvordan genetiske og epigenetiske mekanismer inngår i patogenese i forhold til fosterpåvirkning som kan resultere i vekstavvik ved FASD [21].

Da vekstavvik ble fjernet som nøkkeltierium for FASD, ved revisjon av de kanadiske og australske retningslinjene for diagnostikk i 2016, ble dette begrunnet med at vekstavvik verken var sensitivt eller spesifikt nok til å indikere en FASD diagnose. Man stilte spørsmål ved den prediktive verdien av vekstavvik, og man viste til at vekstavvik ble tatt med som nøkkeltierium da en gruppe barn med vekstavvik i 1973 etter hvert ble diagnostisert med FAS pga. andre karakteristika. Et systematisk review av Henderson et al. basert på 46 artikler fant ikke holdepunkter for vekstavvik ved fødsel etter eksponering for lavt-moderat inntak av alkohol i svangerskapet ($< 83\text{g}$ alkohol/uke) [22]. I den reviderte versjonen av 4-Digit Code fra 2024 er vekstavvik beholdt som et nøkkeltierium, men ikke som diagnostisk kriterium for å stille diagnosen FAS. Man kan si at vekstavvik pre- og/eller postnalt styrker hypotese om mulig FASD-tilstand.



Erfaringsbasert kunnskap i RK-MR HSØ:

I samsvar med revidert versjon av 4-Digit Code fra 2024 mener vi at det fortsatt er interessant å vurdere forekomst av evt. vekstavvik hos barn og unge som utredes for FASD da vekstavvik er assosiert med PAE. For å stille diagnosen FAS i revidert versjon av 4-Digit Code trenger det ikke å ha vært tegn på vekstavvik. Vekstavvik inngår derfor ikke lenger som diagnostisk kriterium, men er fortsatt et nøkkelskriterium i utredningen av FASD.

Ved blandingsmisbruk vil lav fødselsvekt kunne indikere negativ påvirkning av fostervekst forårsaket av andre rusmidler, i tillegg til alkohol.



VEDLEGG 3: Utdypende informasjon om ansiktskarakteristika

Andre fenotypiske karakteristika ved FASD. Assosierte medfødte misdannelser

Et sentralt nøkkelkriterium som alle diagnosesystemer for FASD inneholder, er vurdering av ansiktskarakteristika som er vanlige ved FASD, spesielt i undergruppe FAS. Alle retningslinjene tar utgangspunkt i de samme tre ansiktstrekkene som vurderes i 4-Digit Code:

reduerte øyespalter (horisontal avstand fra indre til ytre øyespalteåpning), dårlig definert filtrum (manglende sentral midtlinjefordypning) og redusert mengde lepperødt på overleppa.

Følgende informasjon er basert på kunnskapsoppsummeringer [1, 2], de ulike retningslinjene, systematiske oppsummeringer og metaanalyse-publikasjoner, samt noen viktige enkeltstudier.

Hva de ulike diagnoseguidene vektlegger av ansiktskarakteristika

4-Digit Code: Ansiktskriterier er allerede beskrevet i retningslinjen i *avsnitt 3.3 Ansikt*. De tre ansiktskriteriene er: små øyespalter, dårlig definert filtrum og lite lepperødt på overleppa. For FAS må minst 2,5 av 3 kriterier være til stede. Ansiktskriterier kreves ikke for Statisk encephalopati eller Nevrologisk betinget atferdsforstyrrelse.

Kanadisk retningslinje, australsk/New Zealand retningslinje og skotsk/engelsk retningslinje: Samme ansiktskriterier som 4-Digit Code benyttes.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterier for FASD (USA): Vurderer kun FAS. Krever samme kriterier for lepperødt og filtrum som 4-Digit Code, men bruker øyespaltelengde $\leq$ 10percentilen (ikke 3-percentilen som 4-Digit Code)

Institute of Medicine (IOM) kriterier for FASD (USA), revidert i 2016: Retningslinjen har utarbeidet en egen Lip-Philtrum guide, som ikke samsvarer med guiden til 4-Digit Code. For FAS, partiell FAS og ARBD kreves *minst 2 av følgende 3 ansiktskriterier*: rank 4 eller 5 for leppe, rank 4 eller 5 for filtrum, øyespaltelengde $\leq$ 10-percentilen. For ARND kreves ikke ansiktskriterier.

For mer informasjon om hva de ulike diagnosesystemene vektlegger av ansiktskarakteristika, se *Vedlegg 6: Tabell: Oversikt over diagnostiske kriterier fra ulike retningslinjer*.

Andre utseendemessige karakteristika som kan være til stede ved FASD

I tillegg til de tre ansiktskriteriene som inngår i 4-Digit Code, kan barn og ungdom med FASD også ha andre utseendemessige særtrekk som en bør vurdere. Disse særtrekkene kan være:

- flatt midtansikt, epicanthus-fold, «railroad-track» i ørene, andre øremisdannelser
- hypertelorisme (stor øyeavstand), ptose (hengende øyelokk), mikrognati (liten kjeve)
- mikroftalmi (små øyne), underutviklet og «krokete» 5.finger: clinodactyly
- «hockey-stick»-fure som ender mellom 2. og 3.finger i håndflaten



Tilstedeværelse av slike fysiske karakteristika sammen med nøkkelkriteriene kan være med på å styrke mistanken om at det foreligger FASD, men brukes ikke diagnostisk i 4-Digit Code.

Medfødte misdannelser assosiert med FASD

Medfødte misdannelser kan oppstå ved PAE siden alkohol også kan påvirke dannelsen av ulike organsystemer i fosterlivet. Dette gjelder i hovedsak eksponering i første trimester når de ulike organene dannes. I 4-Digit Code vektlegges ikke misdannelser i andre organ-systemer enn hjernen, mens andre diagnosesystemer, spesielt IOM-systemet opererer med en egen FASD undergruppe som kalles ARBD (alcohol related birth defects). Medfødte misdannelser som kan være assosiert med FASD, er:

- | | |
|----|--|
| a. | Medfødte hjertefeil: atriaseptum-defekt, ventrikkelseptum-defekt, aortastenose, pulmonalstenose, komplekse hjertefeil (transposisjon av de store kar, Fallots tetrade etc.) |
| b. | Skjelettmisdannelser: radioulnar stenose, misdannelser i vertebrae, ledd-kontrakturer, skoliose |
| c. | Nyremisdannelser: aplastiske, dysplastiske eller hypoplastiske nyrer, duplikasjon av ureter, hesteskonyre |
| d. | Avvik i synsapparatet: strabisme (skjeling), ptose (hengende øyelokk), karanomali i retina, hypoplasi av synsnerven |
| e. | Avvik i hørselsapparatet: mekanisk hørselstap, sensorisk/nevrologisk hørselstap |
| f. | Mindre misdannelser: Hypoplastiske negler, korte femte fingre, camptodactyli (krokete fingre), clinodactyli av femte finger (bøyd femte finger), pectus carinatum (fuglebryst), pectus excavatum (traktbryst), «hockey-stick (hockey-kølle)»-fure i håndflaten, refraksjonfeil (langsynthet/nærsynthet), «railroad-track» ører. |

Utredning av barn med FASD for medfødte misdannelser

Det er ikke konsensus vedr. om alle barn med mistanke om FASD skal utredes for å utelukke strukturelle misdannelser i andre organsystemer. 4-Digit Code gir ingen anbefalinger om en slik utredning, mens BMJ Best Practice sier at en slik utredning kan overveies, men gir ikke retningslinjer for når og i hvilket omfang.



Erfaringsbasert kunnskap i RK-MR HSØ:

I RKMR har vi ikke rutinemessig gjort undersøkelser mtp medfødte misdannelser hos barn og unge med FASD. Det er bred enighet om at disse barna bør undersøkes for syns- og hørselsavvik, men vi har ikke rutinemessig gjort ekkokardiografi, ultralyd nyre eller undersøkelser av skjelettet. Vi anbefaler at barn med FAS får gjort slike undersøkelser da FAS kan indikere høy alkoholeksponering i første trimester, noe som øker risikoen for medfødte misdannelser i andre organsystemer. For barn med FASD som ikke har FAS, har vi utredet på følgende måte:

- 1.** Henvist til **ekkokardiografi** dersom hørbar hjertebilyd ved auskultasjon eller uregelmessig hjerterytme bekreftet ved EKG.
- 2.** Henvist til **røntgen rygg** dersom skoliose (skjev rygg)

Flere av ansiktstrekkene som er assosiert med FAS, kan også gjenfinnes ved andre tilstander forårsaket av annen etiologi, spesielt genetiske syndromer. For å lese mer om dette, se avsnitt 5 Differensialdiagnoser i retningslinjen.



VEDLEGG 4: Utdypende informasjon om CNS funksjonsutredning

Kognitiv/nevropsykologisk utredning ved vurdering av CNS-funksjon ved FASD er basert på de ulike retningslinjene, litteraturoppsummeringer og erfaringsbasert kunnskap. Det anbefales at kognitiv utredning inngår i tverrfaglig utredning, inkludert bred nevropsykologisk undersøkelse når barnet er i stand til dette. Formelle tester suppleres med kartlegging av adaptive ferdigheter. Erfaringsmessig vil økt behov for å tilpasse test-situasjonen (eks. pauser, strukturering, tilbakemeldinger osv.) reflektere økt strev «ute i verden»,

Litteraturgjennomgang knyttet til FASD og kognitiv/nevropsykologisk funksjon

Begrepsavklaring:

- Det engelske begrepet «impairment» oversettes her med «svikt» og defineres som funksjon betydelig under hva som forventes for alder - tilsvarende under 3. percentil/ -2sd eller mer fra gjennomsnitt (eks. Full IQ 69 eller lavere).
- Begrepet «deficits» oversettes her til «vansker» og operasjonaliseres til test-resultater mellom 1,5sd og -2sd fra gjennomsnitt (eks. full IQ 76-70). Annen bruk av begrepet defineres i teksten.
- «Domains» oversettes med funksjonsområder/domener og refererer til ulike kognitive/nevropsykologiske CNS funksjoner, for eks. språk.
- Begrepet barn benyttes for aldersgruppen 0-18 år.

Litteraturgjennomgang av forskning som danner grunnlag for utdypende informasjon:

Retningslinjer/diagnosesystemer/guidelines

Flere retningslinjer har «svikt» innen minst 3 CNS-funksjoner som kriterium ved FASD diagnostikk.

Svikt operasjonaliseres som 3 eller flere funksjoner med resultat -2sd eller mer fra gjennomsnitt (Skotsk, kanadisk, australsk, dansk retningslinje, 4-Digit Code) og som ikke alene kan forklares ved bakgrunn eller sosiale forhold.

Det foreligger ikke noe enkeltstående test-funn eller test-profil som identifiserer barn med FASD [23]. Variasjon i funksjonsprofil hos barn med FASD antas blant annet å ha sammenheng med varighet, tidspunkt og mengde av prenatal alkohol eksponering [24, 25]. Samtlige retningslinjer stiller krav om at CNS-funksjon skal være påvirket for en diagnostisk beskrivelse av FASD.

Ingen retningslinjer stiller generelle krav om kognitiv/nevropsykologisk testing som grunnlag for vurdering av CNS-funksjon. De *kanadiske og skotske retningslinjene* anbefaler bruk av standardiserte og validerte tester, men anerkjenner at indirekte metoder som spørreskjema, klinisk intervju eller informasjon fra journal kan legges til grunn når man vurderer CNS-funksjon, men det bør da innhentes informasjon fra flere kilder. *4-Digit Code* differensierer dette noe. Ved spørsmål om CNS tallskåre 3 - definert som sikker CNS affeksjon (statisk encefalopati), understrekes det at



dokumentasjon må komme fra standardiserte psykometriske tester. CNS tallskåre 2 kan skåres basert på standardiserte psykometriske tester, observasjonelle data og/eller foreldreintervju.

IOM-retningslinjen skiller mellom kognitive og atferdsmessige vansker, og det er tilstrekkelig med funn på ett av disse områdene for de fleste kliniske beskrivelser innen FASD. Unntaket er beskrivelse av ARND, hvor det kreves enten generelle vansker definert som IQ, eller 2 områder innen kognisjon eller atferd med skårer minst -1,5sd fra gjennomsnitt. Funn forenlig med global svikt beskrives ved Full IQ, verbal- eller utførings-IQ minst 1,5sd fra gjennomsnitt, eller tilsvarende funn innen minst 1 område, for eksempel eksekutive funksjoner, spesifikke lærevansker, hukommelsessvikt eller visuellspatial svikt. Atferdsvansker beskrives ved funn 1,5sd eller mer fra gjennomsnitt i forhold til selvregulering, eksemplifisert ved humør, atferd, oppmerksomhet eller impulskontroll.

I *4-Digit Code* kan man beskrive mulig CNS forsinkelse/dysfunksjon (CNS tallskåre 2) ved svikt innen 1 eller 2 områder (-2sd eller mer fra gjennomsnitt) eller minst 2 områder med resultater -1,5sd eller mer fra gjennomsnitt.

CDC-retningslinjen (2004) omhandler kun diagnostisering av FAS, og det kreves funksjon betydelig lavere enn forventet for alder, utdanning eller situasjon dokumentert ved globale kognitive eller intellektuelle vansker på flere områder (eller signifikant utviklingsforsinkelse hos yngre barn), med prestasjoner -2sd eller mer fra gjennomsnitt på standardisert testing eller funksjonelle vansker vist ved skårer -1sd under gjennomsnitt eller mer på tre eller flere domener.

BMJ Best Practices anbefaler standardisert testing for å avklare barnets spesifikke styrker og vansker som grunnlag for anbefalinger om tiltak [1]. Utredningen bør da inkludere kartlegging av akademisk funksjon eller lærevansker. I tillegg nevnes eksekutiv funksjon, sosiale ferdigheter, eksternaliserende atferd, oppmerksomhetsvansker og ADHD.

Erfaringsbasert kunnskap i RK-MR HSØ:

- 1. Ved bruk av spørreskjema foreligger antatt velkjente feilkilder. Det kan være ulike årsaker til over- eller underrapportering, og informasjonen er indirekte. I tillegg har flere relevante kartleggingsmetoder ikke norske eller skandinaviske normer. Dette er bakgrunnen for at RK-MR har lagt seg på en noe strengere klinisk praksis enn flere av retningslinjene, inkludert det som 4-Digit Code gir mulighet for, nemlig ved kun å benytte standardiserte tester som grunnlag også for CNS tallskåre 2: milde til moderate vansker – dvs. mulig CNS affeksjon.*
- 2. Samtidig kan bruk av for eksempel spørreskjema gi mer økologisk valid informasjon sammenliknet med en godt tilrettelagt test-situasjon. Vi har erfart at hjem og barnehage/skole ofte rapporterer mer kliniske vansker enn test-resultater indikerer, noe som også bekreftes i kliniske studier [26-28]. Informasjonen opplever vi som viktig for å synliggjøre barnets **potensiale**, som ofte fremkommer i test-resultater, og **faktisk hjelpebehov** som ofte fremkommer gjennom kartlegging. Vi viser forøvrig til vår prosedyre for ytterligere informasjon (se nettside til Regional Kompetansetjeneste - medfødte russskader - Sørlandet sykehus (sshf.no)).*



Oversikt over hvilke funksjonelle områder som nevnes i de ulike retningslinjene

Tysk retningslinje er ikke oversatt til engelsk i sin helhet, og det omtales kun diagnostisering av FAS i den delen av retningslinjen som er publisert i artikkelform [29].

- Kognisjon (IQ) (Skotsk retningslinje, 4-Digit Code, CDC*, IOM, tysk retningslinje)
- Språk (Australia, Danmark, Canada, Skottland, 4-Digit Code, CDC, Tyskland)
- Hukommelse (Australia, Danmark, Canada, Skottland, 4-Digit Code, CDC, IOM, Tyskland)
- Oppmerksomhet (Australia, Danmark, Canada, Skottland, 4-Digit Code, Tyskland)
- Eksekutiv funksjon, inkludert impuls kontroll (Australia, Danmark, Canada, Skottland, 4-Digit Code, CDC) og hyperaktivitet (Australia, Skottland, 4-Digit Code, CDC, IOM, Tyskland)
- Visuo-motorisk/visuo-spatial funksjon, inkl. finmotorikk (Danmark, CDC, IOM, Tyskland)
- Abstraksjon eller metakognisjon (Canada)
- Prosesseringshastighet (CDC)

Flere retningslinjer inkluderer også følgende:

- Skoleprestasjoner (Australia, Danmark, Skottland, 4-Digit Code, CDC)
- Matematikkvansker (Canada)/spesifikke lærevansker (CDC, IOM, Tyskland)
- Innlæringsvansker (Danmark, Tyskland)
- Adaptiv atferd, sosiale ferdigheter eller sosial kommunikasjon (Australia, Danmark, Canada, 4-Digit Code, CDC, Tyskland)
- Affektregulering (Australia)

** CDC anbefaler sterkt bruk av norm-baserte standardiserte mål for å kartlegge funksjonene i deres retningslinje for diagnostisering av FAS, og dette er også et krav for vurdering av CNS tallskåre 3 ved bruk av 4-Digit Code.*

Erfaringsbasert kunnskap i RK-MR HSØ:

Vi anser de 5 sistnevnte punktene i listen over som krevende å vurdere som primært uttrykk for CNS-dysfunksjon, versus sekundær følgetilstand. I vår vurdering av CNS-affeksjon i henhold til 4-Digit Code benyttes derfor ikke disse (heller ikke ved vurdering av krav til CNS tallskåre 2).

Vi kartlegger affektregulering og adaptiv atferd, inkludert sosial funksjon, og informasjon om skoleprestasjoner innhentes. Resultatene brukes ikke i diagnostisk utredning av FASD, men beskrives i rapport etter utredning og bidrar til et økologisk valid bilde av funksjon.



Aktuelle metoder for standardisert kartlegging

Litteraturgjennomgangen identifiserte totalt 10 metaanalyser/systematiske litteraturgjennomganger knyttet til kognitiv/nevropsykologisk funksjon. Det er to hovedfokus i aktuelle litteratur: å påvise eventuell sammenheng mellom funksjon og PAE i ulike doser generelt (5 studier), eller studier hvor man har inkludert barn som har vært diagnostisk vurdert med tanke på FASD (5 studier). I en systematisk litteraturgjennomgang fra 2017 søkte Lange et.al. å svare ut hvorvidt det er grunnlag for å anbefales en spesifikk utredningspakke som kan identifisere personer med FASD og skille dem fra barn med ADHD. Konklusjonen er at det ikke er tilstrekkelig forskningsmessig grunnlag for en slik konklusjon. Forfatterne anbefaler imidlertid at man bruker kartlegging for å identifisere barn i behov av utredning og mer omfattende batterier i de tilfellene hvor utredning gjøres [23].

Studiene hvor fokus er på mulig sammenheng mellom lav, moderat eller høy PAE og utkomme, viser variable resultater [30-34]. Dette støtter en anbefaling om ikke å gjennomføre diagnostisk utredning av FASD kun basert på bekreftet PAE, men på indikasjon ut fra funksjonsvansker/klinisk vanskebilde, se Kapittel 2 *Etiske vurderinger* i retningslinjen.

Studiene hvor diagnostisk vurdering av FASD har vært inklusjonskriteriet, danner grunnlag for den oversikt som følger [23, 35-38]. Tre av studiene er metaanalyser knyttet til eksekutive funksjoner og to av dem sammenlikner FASD og ADHD [35, 37]. Kautz-Turnbull & Petrenko (2021) er en metaanalyse som fokuserer på adaptive ferdigheter og hvordan disse påvirkes av IQ og eksekutive funksjoner [38]. Lange et al. (2017) er et systematisk review/oppsummering av litteratur som søker etter en spesifikk nevroutviklingsprofil ved FASD. Det ble inkludert 9 studier med fokus på profiler fra kartlegging (eks. CBCL, BRIEF) og test-profil. Forfatterne konkluderer med at det ikke er grunnlag for en spesifikk test-/kartleggingsprofil som kan benyttes som grunnlag for diagnose. De anbefaler bruk av kartleggingsmetoder for å identifisere barn med PAE og vansker, som indikasjon for videre diagnostisk utredning av FASD, samt standardisert testing primært av funksjoner innen oppmerksomhet/eksekutiv-domenet som del av denne [23].

Vi viser til tabellen under, som viser hvilke domener som kan inngå i CNS-funksjonsvurdering og forslag til tester, men den enkelte kliniker må selv vurdere utvalg av domener og tilhørende tester.

Spesifikke funksjoner og kartlegging av disse

Det eksisterer ikke systematiske kunnskapsoppsummeringer relatert til andre funksjoner enn oppmerksomhet/eksekutive funksjoner blant barn med FASD. Det vil være en klinisk vurdering hvilke funksjoner og derved hvilke tester som inkluderes. For informasjon om måle-egenskaper ved norske versjoner av tester og kartleggingsverktøy viser vi til R-BUP PSYKTESTBARN (<https://psyktestbarn.rbup.no/no>). Aktuelle oversikt i tabellen er ikke fullstendig og representerer således et forslag basert på nevnte litteratur samt klinisk erfaring fra RK-MR HSØ.

Generelt kognitivt nivå – IQ-tester

I utvalg med barn som har FASD, finner man generelt evnenivå i snitt rundt -1sd fra gjennomsnittet og økt forekomst av intellektuell funksjonsnedsettelse (F70 diagnose) samt ulike grader av lærevansker. Sett under ett gir dette grunnlag for å anbefale generell evneprøve ved diagnostisk utredning av FASD. Vi anbefaler bruk av Wechsler-testene da disse har skandinaviske normer. Det understrekes at det bør foretas re-testing dersom første utredningstidspunkt er i førskolealder.



Innen 4-Digit Code vil IQ resultater som sammen med øvrig kartlegging (eks. Vineland intervju) medfører diagnose innen F70, kunne legges til grunn for *CNS tallskåre 3*. Dersom full IQ ligger mer enn -1,5sd fra gjennomsnitt (IQ 70-77), kan dette legges til grunn for *CNS tallskåre 2*, men da sammen med avvikende funn på minst 1 annen funksjon. Dersom de enkelte indekser benyttes som grunnlag for vurderingen, bør ikke samtidig Full IQ inngå.

Når det gjelder små barn under 2 år, er utvalget av kognisjonstester svært begrenset. I Norge benyttes Bayley Scales of Infant Development (BSID). I henhold til 4-Digit Code manualen vil man ikke godta svake skåre (under 70) på BSID som tegn på *CNS tallskåre 3* (svikt). Dersom både den kognitive og den motoriske delen er under 50, blir dette dog en klinisk vurdering om skåre 3 skal settes.

Bakgrunnen er usikkerhet ved testing av så små barn, og at BSID er en utviklingstest, ikke en standardisert evnetest. Garrison et al. gjorde en litteraturgjennomgang av utredning av barn i alder 3 mnd-2 år med kjent prenatal alkoholeksponering, ikke nærmere definert. De fant totalt 31 studier, hvor hovedsakelig BSID ble benyttet (61% av studiene). De konkluderte med at funnene var inkonsistente og trolig underestimerte utviklingsmessig forsinkelse. Erfaringsmessig vil en psykomotorisk utviklingsvurdering foretatt av erfaren barnenevrolog, evt. sammen med annen fagperson (spes.ped og/eller fysioterapeut) være vel så nyttig, samtidig med en avtale om kognitiv/nevropsykologisk testing når barnet har blitt eldre (3-5 år). Garrison et al. foreslår videre at man fokuserer mer på evne til selv-regulering blant de yngste barna med kjent PAE [32].

For barn fra 2 år er det mulig å bruke non-verbal evneprøve Leiter-R, men denne har dog ikke norske normer. Wechsler tester kan benyttes fra 2,5-års alder og er de mest anvendte evneprøver i Norge med relevante normer for både barn og voksne.

Litteratursøk identifiserte fire metaanalyser hvor det er oppgitt IQ, og samtlige rapporterer gjennomsnittlig full IQ ca 1sd under gjennomsnitt ved 10-års alder hos barn med FASD, se tabellen under.

Meta-analyser IQ														
Referanse- artikler	N	FASD-gruppe				ADHD-gruppe				Kontroll-gruppe				
		Full IQ	SD	Range	n	Full IQ	SD	Range	n	Full IQ	SD	Range	n	Alder
Kautz- Turnbull et al. 2021	30	85.9	15.8	68.18- 98.56	2272	95.6	14.55	91.8- 99.11	472	102,5	16.75	78.42- 123.90	3294	10 år
Khoury et al. 2015	46	85.44	15.85		3735					103,11	12.92		1968	10 år
Kingdon et al. 2018	51	83.5	12.96	64.4- 98.04	1157	99.96	14.7	84.75- 111.76	453	103.54	12.09	67.20- 123.90	1990	11 år
Khoury et al. 2019	15	86.86	14.09		1009	98.03	14.79		880	109.41	13.17		669	10 år



Norske kliniske studier

Dalen et al. undersøkte 29 barn med FAS og 35 barn med Føtal alkohol effekt (FAE), som i dag trolig vil beskrives innen FASD. Gjennomsnittlig full IQ blant dem med FAS var 78 [39]. Elgen et al.

undersøkte 47 barn med FAS/FAE og fant intellektuell funksjonsnedsettelse (F70-diagnose) hos 36% [40]. Det er foreløpig ikke publisert større studier i Norge. Preliminære funn fra RK-MR basert på 125 barn med FASD (gj.snittsalder 10 år) viste gjennomsnittlig Full IQ 83 (SD 12), og 12% av barna med Full IQ under 70 [41].

Eksekutive funksjoner (EF)

Det finnes mange definisjoner på eksekutive funksjoner, ofte er oppmerksomhetsfunksjoner inkludert. Stuss (1992) definerer eksekutive funksjoner som høyere ordens kognitive funksjoner som integrerer mer basale funksjoner som persepsjon, oppmerksomhet og hukommelse. De inkluderer evne til å forutse og etablere mål, planlegge, monitorere resultat og bruke feedback [42].

Kingdon et al. fant basert på 46 studier en moderat effektstørrelse (Hedges $g = -0.73$) når man sammenliknet barn med FASD med kontroller på eksekutive funksjoner (EF) generelt. De med FASD som også hadde ansiktstrekk forenlig med FAS, hadde større vansker med planlegging, flyt, set-skifte og arbeidsminne enn kontrollene, og effektstørrelsen var stor. Man fant moderat effektstørrelse innen vigilanse (våkenhet/aktiveringsgrad) og inhibisjon. I tillegg sammenliknet man dem som ikke hadde ansiktstrekk i FASD gruppen, med kontroller (19 studier), og her fant man moderate effektstørrelser som ikke skilte seg signifikant fra analysen hvor man kun inkluderte de med ansiktstrekk. Det fremkom betydelige vansker med planlegging, flyt og set-skifte, samt moderate vansker med arbeidsminne i begge grupper. Det var små og ikke signifikante forskjeller mellom de to FASD gruppene på inhibisjon og vigilance. Dette tolkes som at barn med FASD, uavhengig av ansiktstrekk, har vansker innen eksekutive funksjoner sammenliknet med kontroller. Det ble gjort oppfølgende analyser av mulige moderatorer av resultatet. Det viste seg at studier som var inkludert i metaanalysen, som omhandlet barn med høyere alder, flere ansiktstrekk forenlig med FAS og større variasjon i IQ, resulterte i større forskjeller mellom gruppene. I tillegg fant man økende forskjeller mellom gruppene med økende alder fra 5 til 12 år, deretter stabilt i tenårene. Det blir konkludert med at barn med FASD har mer omfattende eksekutive vansker enn IQ skulle tilsi [37]. Dette indikerer behov for nevropsykologisk testing ut over evnetest.

Khoury et al. har publisert to metaanalyser i hhv 2015 og 2019 [35, 36]. I analysen fra 2015 sammenliknet man utvalg med FASD og kontroll-grupper ut fra Miyakes tre-faktor modell for eksekutive funksjoner som fokuserer på arbeidsminne, set-skifte (fleksibilitet) og inhibisjon. Det ble inkludert 23 studier på arbeidsminne og inhibisjon og 21 på set-skifte. Gjennomsnittsalder var ca. 11 år. Gruppen med FASD hadde svakere funksjoner innen alle tre funksjoner med store effektstørrelser på set-skifte, medium effekt på arbeidsminne og inhibisjon. De store forskjellene mellom gruppene kunne ikke forklares av IQ, som modererte effektstørrelsen for inhibisjon og arbeidsminne, men ikke set-skifte [36]. I meta-analysen fra 2019 var fokus på å sammenlikne utvalg med FASD, ADHD og kontrollgruppe. Gjennomsnittsalder var 10.4 år. Resultatene bekreftet tidligere funn med stor effektstørrelse for EF mellom FASD og kontroller ($d = 0.82$). Når man sammenliknet barn med FASD og barn med ADHD, fant man små, men signifikante forskjeller i EF til fordel for de med ADHD. IQ og



sosioøkonomisk status (SES) modererte resultatene, men ikke alder, kjønn, medisin, type FASD eller komorbid ADHD tilstand [35].

En metaanalyse av Kautz-Turnbull og Petrenko fra 2021 undersøkte adaptiv funksjon blant personer med FASD og effekt av IQ, eksekutive funksjoner og alder. Tretti studier var inkludert med 2272 barn i FASD gruppen, 3294 barn i kontrollgruppen og 472 barn med ADHD. FASD gruppen hadde signifikant lavere skårer på IQ, adaptive ferdigheter og eksekutive funksjoner enn kontroller, men skilte seg ikke signifikant fra ADHD gruppen på eksekutive funksjoner. Eksekutive funksjoner som moderator, reduserte effektstørrelsen innen kommunikasjon vurdert ved Vineland [38].

Erfaringsbasert kunnskap i RK-MR HSØ:

Rammer for standardisert testing bør inkludere et stille rom, gode lysforhold og minst mulig stimuli (møbler, bilder, leker osv.). Det bør legges til rette for at foresatte er til stede under testing, forutsatt at barnet ønsker dette, og foresatte vurderer at barnet da vil få vist mer av sitt potensiale. Det kan være en fordel å presentere en oversikt til barn og foresatte over oppgavene, vektlegge at det blir gitt pauser og be foresatte hjelpe med å gi signal når de ser behov for pause hos barnet.

Kognitive domener og metoder

Tabellen under viser relevante metoder for kognitiv og nevropsykologisk funksjons-kartlegging ved diagnostisk utredning av FASD. Det vil være den enkelte nevropsykolog som vurderer hvilke tester som er aktuelle.

Generelle vurderinger:

1. Barn som kommer til diagnostisk utredning for FASD, har ofte sammensatte vansker som medfører utfordringer når det gjelder standardisert testing, eks. vansker med regulering, som påvirker samarbeid, vansker med oppmerksomhet/aktivitet osv. Det vil være en klinisk vurdering hvor omfattende utredning det er realistisk og etisk å utsette barnet for, opp mot hva ansvarlig nevropsykolog vurderer tilstrekkelig som grunnlag for vurdering av CNS funksjon.
2. Ved testing av barn under 6 år anbefaler vi alltid å tilby re-vurdering (1-3 år senere). Frem til re-testing vil vi foreslå å se på CNS tallskåre (i 4-Digit Code) som tentativ.
3. Utvalget av metoder er et forslag basert på tilgjengelighet i Norge og klinisk erfaring. Den enkelte kliniker foretar egne valg og vurderer hvorvidt metoder har tilstrekkelig validitet, reliabilitet, sensitivitet og spesifisitet til å indikere kognitive vansker og/eller svikt.
4. En fordel med bruk av NEPSY-II er felles norm-grunnlag på tvers av kartlagte funksjoner.



Evnenivå	Definisjon	Full IQ, verbale og ikke-verbale evner, arbeidshukommelse og prosesseringshastighet
		Svikt (impairment) (CNS kode 3) er til stede når standardiserte IQ-tester viser
		☐ Totalskåre lavere enn klinisk grense. Full IQ under 70.
		Vansker (deficits) som kan føre til CNS kode 2 er til stede når standardiserte IQ-tester viser
		☐ Totalskåre -1,5sd fra gjennomsnitt (eks. WISC full IQ 77)
		☐ Indekser -1,5sd fra gjennomsnitt (eks. verbal forståelse 77)
Eks. metode	<6år	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI-IV)
		Wechsler nonverbal ability scale (WNV)
		Leiter-R (nonverbal) (NB! Normer), mangler studier innen FASD.
	>6år	Wechsler Intelligence Scales for children V
		Wechsler Adult Intelligence Scale IV
		Wechsler nonverbal ability scale
		Leiter-R (nonverbal) (NB! Normer), mangler studier innen FASD.

	Vurderinger	Ved diagnose innen intellektuell funksjonsnedsettelse (F70) foreligger pr. definisjon ha en global svikt i funksjon som vurderes til CNS kode 3, selv om ikke videre testing gjennomføres. Dersom en person har svikt (>-2sd) innen en eller flere av indeksene, men ikke Full IQ >-2sd, vil funnet inngå i respektivt domene, eks. arbeidshukommelse som del av oppmerksomhet/executive funksjoner eller prosesseringshastighet som psykomotorisk tempo. Svikt på de enkelte indekser kan telle til CNS3 dersom det er 3 eller flere områder mer enn -2sd fra gjennomsnitt (svikt). Svikt på en indeks kan også telle til CNS skåre 2 i kombinasjon med funn av vansker tilsvarende -1,5sd på minst et annet område. Dersom resultater på full IQ eller indekser er i området som betegnes som vansker men ikke svikt; -1,5sd fra gjennomsnitt, kan dette telle til CNS skåre 2 når det forekommer på minst 2 områder. <u>NB!</u> Dersom de enkelte indeksene benyttes, inkluderes ikke Full IQ og motsatt.
--	-------------	--



Språk	Definisjon		Ekspressivt og impressivt språk
	Eks. metode	<6år	Språk 5-6 Norske normer
			NYA SIT – Språklig Impressiv Test. Svenske normer.
			Verbal forståelse index fra WPPSI-IV
			NEPSY-II: Norsk oversettelse og tilpasning, basert på den Svenske versjonen, Amerikanske normer Benevning og identifisering av kroppsdeler Fonologisk bearbeiding Forståelse av instruksjoner Ordflyt (også eksekutiv) Oralmotoriske sekvenser Hurtig benevning
			CELF-4 Skandinaviske normer
		>6år	Språk 6-16 Norske normer
			CELF 4 Skandinaviske normer
			NEPSY-II: Norsk oversettelse og tilpasning basert på den Svenske versjonen, Amerikanske normer. Fonologisk bearbeiding Forståelse av instruksjoner Hurtig benevning Oralmotoriske sekvenser Ordflyt (også eksekutiv)
	Vurderinger		Verbal IQ bør ikke inngå i vurdering av både språk og Full IQ.

			- Resultat på språklige tester er sårbart for vansker med oppmerksomhet. - To-språklighet er en feilkilde.
	Definisjon		Inkluderer innlæring, generell hukommelse, språklig og visuell hukommelse.



Innlæring/ hukommelse	Eks. metode	<6år	NEPSY-II: Norsk oversettelse og tilpasning basert på den Svenske versjonen, Amerikanske normer. Hukommelse for figurer Hukommelse for historier Repetisjon av setninger Hukommelse for ansikter Hukommelse for navn
		>6år	NEPSY-II Hukommelse for ansikter Hukommelse for figurer Hukommelse for historier Hukommelse for navn Hukommelse for ordliste Ordliste interferens Repetisjon av setninger
			RCFT: Rey Complex Figure test Amerikanske normer Kort- og langtids visuospatialt minne (forutsetter mestring av kopiering)
			For de over 16 år finnes California Verbal Learning test og Wechsler memory scale III. Normer er amerikanske.
Visuo-spatial /motorisk	Definisjon		Se nevropsykologibok
		<6år	NEPSY-II: Norsk oversettelse og tilpasning basert på den Svenske versjonen, Amerikanske normer Blokkonstruksjon Figurkopiering Geometriske puslespill
		2+	VMI: Beery-Buctenica developmental test of visual–motor integration, Amerikanske normer
			Kopiering Visuell matching Motorisk koordinering



		>6år	NEPSY-II: Bildepuslespill Blokkonstruksjon Figurkopiering Geometriske puslespill Kartlesing Piler
--	--	------	--

			RCFT: Kopiering av figuren
Sosial persepsjon	Definisjon		SE NEPSY BOK ELLER NEUROPSYKOLOGIBOK
		3-16	NEPSY-II: Affektgjenkjenning Mentalisering Se kartlegging med Sosial responsivitet skala som støtte for aktuelle vurdering gitt begrenset test-metode.
Psykomotorisk tempo	Definisjon		Evne avhengig av kombinerte og koordinerte kognitive og motoriske prosesser (apa.org), eks. konstruksjon, skriving, kjøre bil).
		2+	VMI: Visuell matching (tidsbegrenset) Motorisk koordinering (tidsbegrenset)
		4+	WPPSI-IV: Prosesseringshastighet
			WISC-IV: Prosesseringshastighet
		8+	D-Kefs: Delis-Kaplan Executive Function System Trail Making Test 1 Visuell scanning Trail Making Test 2 Tall Trail Making Test 5 Motorisk tempo Color-word interference test benevne farger (2)

Vedr. Oppmerksomhet/executive funksjoner: I klinisk praksis ofte vanskelig å skille da disse er gjensidig avhengige av hverandre, og få tester kartlegger kun enkeltfunksjoner. Se Anderson et al. (2008) [43].



Oppmerksomhet	Definisjon		Fokusert/selektiv, delt, vedvarende, inhibisjon, arbeidsminne og set skifte [44]
		6+	Fokusert/selektiv oppmerksomhet*: WISC-IV Tallhukommelse forlengs WNV Spatial span forlengs D-Kefs: Trail making test 2 (tall)
		6+	Delt oppmerksomhet: WISC-IV: Letter-number sequencing D-Kefs: Trail making test 4 (veksling) Color-Word interference test: Inhibisjon og inhibisjon og veksling (3 og 4).
		4-7	Vedvarende oppmerksomhet K-CPT 2: Conners Kiddie Continuous Performance Test 2nd Edition – Amerikanske normer Uoppmerksomhet Impulsivitet Vedvarende oppmerksomhet Vigilance (årvåkenhet)
		8+	CPT: Conner`s Continuous Performance Test 3rd. Ed. – Amerikanske normer Uoppmerksomhet Impulsivitet
			Vedvarende oppmerksomhet Årvåkenhet (vigilance).
Eksekutive funksjoner	Definisjon		Høyere ordens kognitive funksjoner som integrerer mer basale funksjoner som persepsjon, oppmerksomhet og hukommelse. De inkluderer evne til å forutse og etablere mål, planlegge, monitorere resultat og bruke feedback [42].
		3-4	NEPSY-II: Statue – SJEKK HÅNDBOK
		8+	Set-skifte (kognitiv fleksibilitet nødvendig for å skifte mellom ulike krav i en oppgave). D-Kefs: Design flyt Verbal flyt Trail making test (4 veksling) Color-Word interference test (veksling)
		6,5	Wisconsin Card sorting test (WCST)**



		8+	Inhibisjon (evnen til å hemme pre-potente reaksjoner/konflikt monitorering)
		6+	D-kefs: Color-word interference test Inhibisjonsoppgaven
		6+	NEPSY-II Inhibisjon
		8+	Planlegging/problemløsning
		8+	D-Kefs: Tårnet
		6+	NEPSY-II: Dyresortering
			Wisconsin Card Sorting Test
		8+	Flyt-tester (Verbal/visuell: hukommelse, eksekutiv kontroll over selektiv oppmerksomhet, inhibisjon, set skifte, indre respons generering og selvmonitorering).
		6+	D-kefs Verbal flyt
		6+	D-Kefs Design flyt
		6+	NEPSY-II Verbal flyt
		6+	NEPSY-II Design flyt
		2:6	Arbeidsminne: Evnen til å holde vast på og samtidig bearbeide informasjon (eks. hoderegning, beskjeder etc).
		6-16	WPPSI-IV: Spatial hukommelse
		6-16	Bildegukommelse
		6-16	WISC-IV: Tallhukommelse baklengs og sekvensiering
		6-16	Bildegukommelse
		4+	Tall-bokstav sekvensiering
		4+	WNV: Spatial span baklengs
		4+	WNV: Spatial span baklengs
Metaanalyse av Kingdon et al. 2016 rapporterte betydelige vansker innen: Planlegging, set-skifte (fleksibilitet), Inhibisjon, flyt, oppmerksomhet og arbeidsminne blant barn med FASD.			

*De fleste tester av oppmerksomhet stiller krav til fokusert/selektiv oppmerksomhet, men tallspenn/spatial spenn forlengs stiller ikke krav til noen andre oppmerksomhetsfunksjoner [44].

**WCST stiller krav til flere funksjoner enn fleksibilitet.



VEDLEGG 5: Utdypende informasjon om prenatal alkoholeksponering

Begrepsavklaring

- *Prenatal alkohol eksponering (PAE)* er alkohol som inntas av mor etter at barnet er unnfanget. - *Standard drink (enheter)(SD) alkohol* defineres ulikt. I en litteraturgjennomgang av Drummond et al. hvor man studerte 21 europeiske retningslinjer for håndtering av alkohol-relaterte lidelser, varierte definisjonen av SD fra 8 gram etanol til 20 gram etanol pr drink [45]. I Norge regnes ofte 12-15 gram ren alkohol pr enhet [46]. Egenvekten til alkohol er 0,78 g/ml. Folkehelseinstituttet viser til en alkoholenhet tilsvarende 1 liten øl (0,33 liter), 1,5 dl vin eller en drink med 4cl brennevin. En cl ren alkohol tilsvarer 22,2 cl øl (4,5% alkohol), 8,3 cl vin (12%) eller 2,5cl brennevin (40%).

Litteraturgjennomgang når det gjelder kartlegging av PAE

Internasjonale studier

Det ble i 2016 publisert en systematisk litteraturgjennomgang hvor man vurderte objektive metoder for å måle PAE [47]. Studien konkluderte med at den evidens som forelå, ikke var tilstrekkelig til å støtte bruk av objektive biomarkører som screening, men at prøver av mekonium (barnets første avføring) og fra morkake (placenta) ble nevnt som mest lovende biomarkører når det gjelder populasjonsbaserte studier. Samsvar mellom selv-rapportering og biomarkører ble vurdert i en metaanalyse av Lange et al. basert på 8 studier, hvor man fant mer enn 4 ganger så høy forekomst av PAE når man testet for alkoholnedbrytningsprodukter i mekonium sammenliknet med selvrapportering fra mødrene [48].

Klinisk vil dog kartlegging av PAE i all hovedsak skje ved selvrapportering. Det er store utfordringer knyttet til dette, ikke minst fordi det fremdeles er betydelig stigma knyttet til bruk av alkohol i svangerskapet / PAE. I tillegg blir informasjonen som oftest gitt retrospektivt, og det kan være krevende å huske nøyaktig hvor mye alkohol man drakk for eksempel før erkjent graviditet, kanskje flere år tilbake i tid. Alvik et.al. fant imidlertid at mødre i Norge rapporterte mer alkoholbruk i svangerskapet etter fødsel (retrospektivt) enn de hadde gjort i uke 17. og 30. av svangerskapet [49]. Dersom man benytter 4-Digit Code, blir fokus på hvorvidt mor var totalavholdende i perioden før erkjent graviditet, og dette kodes da som **tallskåre 1** og utelukker behov for diagnostisk utredning av FASD. Dersom mor ikke var totalavholdende, vil PAE gis **tallskåre 3**, dvs. noe risiko, så sant det ikke foreligger et så høyt forbruk at det gir grunnlag for **tallskåre 4**. Dersom opplysninger om PAE mangler, eks. for barn som er adoptert, så gis **tallskåre 2**. I en systematisk litteratur-gjennomgang fra 2011 ble 14 populasjons-baserte studier inkludert med fokus på prediksjon av PAE [50]. Den sterkeste prediktoren for PAE var hva/hvor mye mor hadde drukket før erkjent graviditet, og om mor var utsatt for misbruk eller eksponert for vold. Mindre konsistente prediktorer var høy inntekt eller høy sosial status og avhengighetsproblematikk.

PAE i Norge

I Norge er det en sterk anbefaling fra Helsedirektoratet at helsepersonell har en samtale med gravide om alkohol, illegale rusmidler og vanedannende legemidler ved første konsultasjon i svangerskapet.



Alvik et al. rapporterte i 2006 at 89,2% av gravide i Norge drakk alkohol før graviditeten, over 44% fortsatte til og med uke 6 (til verifisert graviditet), mens ca. 22% fortsatte å drikke i uke 7-12. Det var gravide med høy inntekt og partner med høy utdanning som fortsatte med inntak, og de fleste drakk da under 1 enhet pr uke [49].

Et nyere og større studie fra den store Mor-Barn (MoBa) undersøkelsen i Norge viste at de aller fleste gravide kvinner i Norge reduserer alkoholforbruket betydelig ved verifisert graviditet, men at ca. 10% ikke var totalavholdende [51]. Fedrene reduserte også sitt forbruk, men det ble ikke funnet noen sterk korrelasjon mellom den gravide sin reduksjon og fars reduksjon.

I en annen studie fra MoBa fant man at 93% av gravide hadde drukket alkohol de siste 3 mnd før de ble gravide. Under svangerskapet var 15,9% «light drinkers» (0,5-2 enheter alkohol 1-4 x pr mnd) i første trimester og 9,9% i andre trimester. «Binge» drikking ble definert som 5 eller flere enheter alkohol pr hendelse en eller flere ganger. I første trimester oppgav 12% et binge-drikkemønster, i andre trimester kun 0,5%. Deltakerne var i snitt 30 år og med 15 års utdanning, 93% var i jobb og 98% hadde partner. Hele 85% oppgav planlagt graviditet [52].

Erfaringsbasert kunnskap i RK-MR HSØ:

De

fleste kvinner i fertil alder i Norge drikker alkohol. Til tross for at ca. 80-85% av graviditeter i Norge er planlagte, fortsetter de fleste kvinner å drikke alkohol frem til erkjent graviditet. Det betyr i praksis at de fleste norske barn har vært eksponert for noe alkohol. De fleste norske barn har ikke FASD, men noen har det, og manglende spørsmål om PAE i anamnese mener vi bidrar til at få blir fanget opp.

De aller fleste kvinner i fertil alder er avholdende fra alkohol etter erkjent graviditet. Det fremkommer ikke at risiko for PAE er begrenset til enkelte sosioøkonomiske grupper, så spørsmål om PAE bør derfor stilles alle foresatte som ledd i anamnese ved utredning av barn og ungdom i spesialisthelsetjenesten.

I 2017 ble det publisert en stor studie hvor nesten 8000 kvinner fra 11 ulike land i Europa deltok [53]. Resultatet viste at 4,1% av norske gravide fortsetter å drikke alkohol etter verifisert graviditet, men de aller fleste i reduserte mengder - og dette er de laveste tallene i Europa. De som rapporterte fortsatt drikking, var eldre, hadde høyere utdanning, var i jobb og var røykere før svangerskapet, sammenliknet med kvinner som ikke rapporterte fortsatt alkoholbruk.



Erfaringsbasert kunnskap i RK-MR HSØ – Hvordan bør man spørre?

Det er vår erfaring at klinikere opplever det som krevende å spørre om PAE. Det kan bli enklere dersom man inkluderer spørsmål om alkoholbruk og PAE i alle anamneseopptak. Da vil dette over tid bli rutinepreget. I vår tjeneste er det en forventning om at dette blir et tema når vi snakker med foresatte da de har samtykket til henvisning til RK-

I generell klinisk sammenheng, eks. i BUP/HABU, vil vi starte med å informere om hva en anamnese er, at den inneholder mange ulike tema for å kartlegge risikofaktorer som kan hjelpe i den videre utredning av et barn som strever. Det er viktig å understreke at alle blir spurt om det samme, og at ikke alt er like relevant for alle.

Når man kommer til spørsmål om medisiner/rusmidler/alkohol i svangerskapet, kan det være nyttig å ta med informasjon om at de fleste kvinner i Norge drikker alkohol. Basert på tidligere nevnte studier er det mange av oss som har vært eksponert for noe alkohol i fosterlivet, og som har eksponert egne barn for det samme. For de aller fleste barn har ikke dette noen klinisk betydning senere, men vi spør likevel alle om det samme, fordi PAE utgjør en risikofaktor.

Dersom det fremkommer informasjon om eksponering for alkohol i en generell anamnese, skal ikke dette umiddelbar medføre diagnostisk utredning av FASD med mindre barnet er henvist med dette spørsmål, men registreres som en kjent risikofaktor. Utredningen bør ta utgangspunkt i det symptombildet som barnet er henvist for, for eks. ADHD og avklare denne tilstanden først. Se for øvrig avsnitt 2 Etske vurderinger i retningslinjen.

I vår tjeneste hvor fokus er på prenatal alkohol og/eller eksponering for illegale rusmidler, starter vi med spørsmål om forhold til alkohol og illegale rusmidler i ungdomstid og før graviditet. Vi spør om hvor ofte man drakk/brukte rusmidler (pr. uke/mnd.), hva man brukte og hvor mye. Vi spør også om når graviditet ble oppdaget. Deretter stiller vi spørsmål om bruk av alkohol/illegale rusmidler etter erkjent svangerskap, hvor ofte og hvor mye, og om man eventuelt sluttet helt på noe tidspunkt. Det vil likevel være stor usikkerhet knyttet til kvaliteten på slike data da barnet ofte er i skolealder før det kommer til oss.

Standardisert kartlegging av PAE

Noen av retningslinjene som foreligger internasjonalt, har anbefalinger om metoder for å innhente informasjon om PAE. Flere (eks. Australia, Canada, Danmark) anbefaler at alle barn screenes for PAE, men i dette avsnittet fokuserer vi på barn hvor det foreligger indikasjon for diagnostisk utredning av FASD i spesialisthelsetjenesten.

Australia: Dokumentasjon vil være informasjon fra biologisk mor, fortrinnsvis ved bruk av standardisert verktøy. Det anbefales bruk av screeningskjemaet [AUDIT-C](#) (Alcohol Use Disorder Identification Test). I forkant av gjennomgang av skjemaet, anbefales å gi informasjon om hva en enhet alkohol er. Dette er inkludert i det norske skjemaet «Alkohol i graviditet – TWEAK», se omtale og referanse nedenfor. Den australske retningslinjen inkluderer prinsipper for hvordan man kan ta opp PAE anamnese:



En ikke-dømmende tilnærming er viktig, og følgende faktorer bør tas med i vurderingen:

- Graviditeten kan være ikke-planlagt og ukjent over noe tid, og i denne perioden kan det foreligge PAE.
- Kvinnen kan ha gjennomført livsstilsendringer ved bekreftet graviditet, som å redusere eller stoppe med alkohol.
- En kvinne kan være ukjent med at avholdenhet er det «sikreste» («føre var»-prinsippet) og kan ha fått feil råd fra helsepersonell.
- Det er mer sannsynlig at kvinnen drikker alkohol under svangerskapet dersom partner og andre medlemmer av husholdet også drikker, og dette kan man ta opp.

Forslag til hvordan man kan starte å spørre:

- Var graviditeten planlagt?
- Når ble du klar over at du var gravid?
- Endret du drikkemønster da du visste at du var gravid?
- Var det noen spesielle anledninger eller festligheter, for eksempel bryllup, under graviditeten din hvor man drakk mye alkohol?

I tillegg anbefales det å spørre om alkoholbruk de tre siste måneder før kvinnen ble gravid da dette drikkemønsteret trolig er opprettholdt tidlig i svangerskapet før erkjent graviditet.

Danmark: Det anbefales bruk av TWEAK til gravide for kartlegging av problematisk alkoholforbruk, mens AUDIT anbefales til mer generelt bruk. Bekreftet forbruk er basert på selvrapportering eller positive medisinske alkoholtester.

Canada: Dokumentasjon på PAE kan være: Reliable kliniske observasjoner, selv-rapport, rapport fra reliabel kilde, medisinsk journal som dokumenterer positiv promilletesting eller behandling for alkoholrelatert problematikk, som sosiale, juridiske eller medisinske problemer.

Polen: Spørsmål om PAE integreres i generell anamnese. En bruker åpne spørsmål og spør om frekvens, mengde, binge og timing. Bruker AUDIT-C og utvider til å bruke hele ([AUDIT](#)) dersom kortversjonen viser risiko for PAE. Det anbefales å inkludere spørsmål om alkoholbruk de tre siste måneder før graviditet, eller før man var klar over graviditeten. I tillegg nevnes komparentopplysninger, eks. fra familie, forutsatt at det ikke foreligger noen interessekonflikter og medisinske, juridiske eller andre journalopplysninger (eks. barnevern).

Skottland/England: Det anbefales å kartlegge type og antall alkoholenheter, drikkemønster og frekvens av PAE. Det pekes på at bruk av T-ACE, TWEAK og AUDIT-C kan være nyttig, men at det ikke er tilstrekkelig evidens til å gi en klar anbefaling om bruk.

Tyskland: Det gis ingen anbefalinger om metode for å innhente informasjon om PAE.

USA (IOM - Hoyme et al.): Ved intervju med mor anbefales det å starte med mer generelle helsespørsmål (antall svangerskap, generell helse, ernæring osv.), for så å inkludere spørsmålene knyttet til PAE. Det anbefales å ta med informasjon om det generelle drikkemønstret umiddelbart før



graviditeten/før erkjent graviditet da det er vanlig at samme drikkemønster fortsetter inn i tidlig graviditet [50, 54-56].

USA (4-Digit Code): Det gis ingen anbefalinger om metode for å innhente informasjon om PAE.

Særlige risikogrupper

I 2013 ble det publisert en metaanalyse hvor Lange et.al. undersøkte forekomst av FASD blant barn og ungdom hvor biologiske foreldre ikke har omsorg. Eksempler var barn i fosterhjem, barn som bodde i institusjon eller var adopterte. Forekomsten av FASD var da 6-17% [57]. I 2019 viste en systematisk litteraturgjennomgang og metaanalyse økt forekomst av FASD i følgende fem subpopulasjoner av barn og ungdom: fosterhjem/barnehjem/ adopterte, fengsel, spesialistklinikker (genetikk, psykiatrisk), barn og ungdom som mottok spesialundervisning og barn og ungdom tilhørende urbefolkning i Australia. Analysen omhandlet totalt 69 studier med 6177 deltakere diagnostisert med FASD. Resultatene viste at forekomst av FASD var 10-40x høyere i disse populasjonene enn i den øvrige befolkningen [58]. En review fra 2024 fant prevalens på 18,8% blant barn i fosterhjem. De rapporterte også at over 30% av barn diagnostisert med FASD blir plassert i fosterhjem (Engesether B, Hoffner M, Johnson E, Klug MG, Popova S, Burd L. Prevalence of fetal alcohol spectrum disorder in foster care: A scoping review. Alcohol Clin Exp Res (Hoboken). 2024 Aug;48(8):1443-1450. Det er følgelig særlig viktig å kartlegge PAE i disse risikogruppene.

Vurdering

Basert på ovennevnte retningslinjer er det grunnlag for å anbefale bruk av standardiserte skjema til støtte ved opptak av alkoholanamnese før og under graviditet. Det vil likevel være den enkelte kliniker som vurderer hvorvidt skjema bør benyttes i samtalen med kvinnen. [Alkohol i graviditet - TWEAK](#) er et kartleggingsskjema for bruk av alkohol siste 12 måneder og under graviditet. Skjemaet inneholder åtte spørsmål, hvor fem er fra TWEAK og omhandler toleranse, bekymring, morgendrink, hukommelsestap/blackout og reduksjon. I tillegg er det tre spørsmål fra AUDIT-C om risikofylt bruk, som spør om hyppighet og mengde både siste året før graviditet og etter at man ble gravid. Skjemaet anbefales brukt av jordmødre og fastleger i svangerskapsoppfølgingen, men kan også være nyttig som del av et anamneseopptak i spesialisthelsetjenesten: "siste året før du ble gravid" og "etter at du ble gravid". Skjemaet finnes i sin helhet her: [Tidlig samtale om alkohol og levevaner](#).

Erfaringsbasert kunnskap i RK-MR HSØ:

RK-MR anbefaler at alle anamneseopptak i spesialisthelsetjenesten inkluderer spørsmål om alkoholbruk før og under svangerskapet da dette utgjør en kjent risikofaktor som bør kartlegges på lik linje med andre forhold knyttet til svangerskap, fødsel, familiehistorikk og miljøfaktorer.



VEDLEGG 6: Tabell over diagnostiske kriterier for FASD i internasjonale retningslinjer/diagnosesystemer

Kriterier	4-Digit (USA)	Australia	CDC (USA)	Danmark	IOM (USA) + Italia	Canada	Polen	Skottland/UK	Tyskland
Vedr:	FASD	FASD	FAS	FASD	FASD	FASD	FASD	FASD	FAS
Nomenklatur	FAS, SE/AE, NB/AE	FASD m/u ansiktstrekk	FAS	FAS, pFAS, ARND	FAS, pFAS, ARND, ARBD	FASD m/u ansiktstrekk Risiko for FASD	FAS, ND-PAE, At risk FASD	FASD m/u ansiktstrekk	FAS



Vekst	Vekt og lengde v/fødsel eller senere vurderes hver for seg: > 10. perc. = A >3.-≤10.perc. = B ≤3. perc. = C Bokstav for hhv vekst og lengde kodes: Kode 4: Alvorlig avvik = CC Kode 3: Moderat avvik= CB/BC/CA/AC Kode 2: Mildt avvik = BA/BB/AB Kode 1: Normalt = AA Ikke krav om vekstavvik i diagnostikk av FASD (revidert versjon 2024)	Ikke inkludert	Vekt og/eller lengde v/ fødsel eller senere vurderes hver for seg: Vekt og/eller lengde ≤ 10.perc.	Vekst og/eller lengde v/fødsel eller senere: FAS ≤10. perc. Ikke krav om vekstavvik for pFAS eller ARND.	Vekt og/eller lengde v/fødsel eller senere: FAS: ≤ 10. perc. pFAS: ukjent alkohol: ≤ 10.perc. eller: hodeomkrets ≤10.perc. Ikke krav om vekstavvik v/ pFAS med kjent alkohol-eksponering eller ARND og ARBD	Ikke inkludert	Vekt eller lengde Ved FAS <3. perc. Ikke vekst-vurdering ved ND-PAE eller Risiko for FASD	Ikke inkludert	Vekst og/eller lengde v/ fødsel eller senere: ≤ 10. perc. eller BMI ≤ 10. perc.
--------------	---	----------------	--	---	--	----------------	--	----------------	---

Tabell forts.



	4-Digit (USA)	Australia	CDC (USA)	Danmark	IOM (USA) Italia	Canada	Polen	Skottland/ UK	Tyskland
Ansikts trekk	Ref. bilde: 4-Digit Code Alle tre ansiktstrekk graderes som A, B eller C Liten øyespalte, tynn overleppe og glatt filtrum Rank 4-5 = ≤ 2 sd = C Rank 3 > 2sd og ≤ -1sd = B Rank 1-2 = > -1sd = C Bokstavene omgjøres til tallkode: Kode 4 - Alvorlig: CCC Kode 3 - Moderat: CCB, CBC, BCC Kode 2 - Mild: CCA, CAC, CBB, CBA, CAB, CAA, CBC, BCA, BBC, BAC, ACC, ACB, ACA, ABC, AAC Kode 1 - Ingen: BBB, BBA, BAB, BAA, ABB, ABA, AAB, AAA.	Ref. bilde: 4-Digit Code Liten øyespalte ≤ 2sd eller < 3.perc. Glatt filtrum: Rank 4-5 Tynn overleppe: Rank 4-5	Ref. bilde: 4-Digit Code Liten øyespalte ≤ 10. perc. Glatt filtrum: Rank 4-5 Tynn overleppe: Rank 4-5	Ref. bilde 4-Digit Code Liten øyespalte ≤ 2sd Glatt filtrum: Rank 4-5 Tynn overleppe: Rank 4-5	Ref bilde: Hoyme et.al. 2016 Liten øyespalte: ≤ 10. perc. Tynn overleppe: Rank 4-5 Hoyme Glatt filtrum: Rank 4-5 Hoyme.	Ref bilde: 4-Digit Code Liten øyespalte: ≥ 2sd (< 3.perc) Glatt filtrum: Rank 4-5 Tynn overleppe: Rank 4-5	Ref. bilde: 4-Digit Code Liten øyespalte: < 2sd Glatt filtrum: Rank 4-5 Tynn overleppe: Rank 4-5	Ref. bilde: 4-Digit Code Liten øyespalte: ≤ 2 sd Glatt filtrum: Rank 4-5 Tynn overleppe: Rank 4-5	Ref. bilde: 4-Digit Code Alle 3 ansiktstrekk til stede: Liten øyespalte: ≤ 3. perc. Glatt filtrum: Rank 4-5 Tynn overleppe: Rank 4-5.
FAS	Alle eller 2,5 ansiktstrekk til stede (kode 3 og kode 4)	FASD m/ansiktstrekk	Alle 3 ansiktstrekk	Alle 3 ansiktstrekk	≥ 2 ansiktstrekk	FASD m/ansikt = 3 ansiktstrekk	Alle 3 ansiktstrekk	FASD m/ansikt = 3 ansiktstrekk	Alle 3 ansiktstrekk



FASD	FASD (SE/AE, NB/AE) 0-3 ansiktstrekk (kode 1-4).	FASD /SE/AE, ND/AE m. < 3 ansiktstrekk	Ikke inkludert	pFAS 2 ansiktstrekk ARND ingen ansiktstrekk	pFAS m/u PAE: ≥2 ansiktstrekk ARND: Ingen	FASD u/ansikt: < 3 ansiktstrekk . At risk: ≤ 3	ND-PAE: ingen At risk: uavklart	FASD u/ansikt: < 3 ansiktstrekk. At risk: ≤3.	Ikke inkludert
-------------	--	--	----------------	---	---	--	------------------------------------	--	----------------

Tabell forts.



	4-digit (USA)	Australia	CDC (USA)	Danmark	IOM (USA) Italia	Canada	Polen	Skottland/UK	Tyskland
CNS funksjon	<i>Skåre 4:</i> Sikker CNS affeksjon; strukturelle eller nevrologiske avvik. <i>Skåre 3:</i> Sannsynlig CNS affeksjon: ≥ 3 funksjoner målt med standardiserte metoder som faller ≥ -2sd fra gjennomsnitt. <i>Skåre 2:</i> Mild til moderat dysfunksjon: ≥ 2 funksjoner målt med standardiserte metoder som faller ≥ -2sd	Kriteriet for tilstedeværelse av Nevroutviklingsvanske er mer enn 3 funksjoner som faller ≥ -2sd fra gjennomsnitt. Ikke krav til tester, inkluderer også kartlegging.	Funksjonelle vansker som oppfyller CNS avvik er: - Global svikt (eks IQ - 2sd) - Vansker innen ≥ 3 spesifikke funksjoner svarende til 16. perc./1sd.	Sikker dysfunksjon defineres som IQ ≥ -2sd fra gjennomsnitt på standardiserte tester for barn over 3 år (< 3 år inkluderes «signifikant eller kombinert utviklingsforsinkelse»). og/eller test-resultater ≥ -2sd på minst tre av funksjoner eller på minst 2 områder i	Nevroutviklingsvanske defineres som global svikt (generell kognitiv evne $\geq 1,5$sd fra gjennomsnitt på standardiserte tester eller kognitiv vanske innen minst en funksjon $\geq 1,5$ sd (eks. eksekutiv funksjon, hukommelsesvansker) For barn uten kognitiv svikt kan atferd inngå: Atferdsvanske innen minst 1 domene $\geq -1,5$sd	Hjernedysfunksjon defineres som alvorlig svikt (≥ 2sd) innen tre eller flere funksjoner. Sjeldent stor diskrepans innen et funksjonsområde (<3 perc.) kan vurderes som tellende. Affektregulering kan inkluderes som et område med alvorlig svikt, eks: Depressiv episode	Svikt innen ≥ 3 områder eller dersom nevrologiske symptomer påvises ≥ 2 kognitive funksjoner og dysregulering innen ≥ 3 områder fra emosjonell og sosial sfære, adaptiv dysfunksjon eller psykiatriske symptomer og signifikant	Hjernedysfunksjon defineres som alvorlig svikt (≥ -2sd) innen tre eller flere funksjoner. Sjeldent stor diskrepans innen et funksjonsområde (<3 perc.) kan vurderes som tellende. Affektregulering kan inkluderes som et område med alvorlig svikt operasjonalisert som: Depressiv episode (gjentakende), vedvarende depresjon,	Minst 1 av følgende: Mikrocefali uansett når. Eller IQ ≥ -2sd eller tilsvarende stor generell utviklingsforsinkelse for barn ≤ 2 år Eller Resultat ≥ -2sd innen 3 funksjoner eller minst 2 funksjoner kombinert



	fra gjennomsnitt eller: ≥ 2 eller flere funksjoner målt med standardiserte metoder (inkl. kartlegging) som faller ≥ 1.5 sd fra gjennomsnitt eller: en kombinasjon av resultater 1,5 og 2 eller						påvirkning fra disse		
--	---	--	--	--	--	--	-------------------------	--	--



	mer sd fra gjennomsnitt på minst to områder. <i>Skåre 1:</i> Ingen tegn på forsinkelse eller dysfunksjon som indikerer mulig CNS skade.			kombinasjon med epilepsi. Akademiske ferdigheter, sosiale og atferdsmessige ferdigheter er nevnt som aktuelle funksjonsområder.	selvregulering (humør eller atferdsregulerings vansker, oppmerksomhets- vanske eller impuls kontroll). Under 3 år: Utviklingsforsinkelse ≥-1,5sd	(gjentakende), vedvarende depresjon, separasjonsangstlidelse, selektiv mutisme, sosial angst, panikk- lidelse, agorafobi eller generalisert angstlidelse.	områdene i dagliglivets aktiviteter i skole, førskole eller arbeid.	separasjonsangstlidelse, selektiv mutisme, sosial angstlidelse, panikk lidelse, agorafobi eller generalisert angstlidelse. Inkluderer også atferdsvanske- diagnoser.	med epilepsi.
--	--	--	--	--	---	--	--	---	---------------

Tabell forts.



	4-Digit Code (USA)	Australia	CDC (USA)	Danmark	IOM (USA) Italia	Canada	Polen	Skottland/UK	Tyskland
Prenatal alkohol eksponering (PAE)	FAS: Bekreftet/ ukjent PAE FASD: Skåre 4 - Høy risiko: PAE er bekreftet og på et nivå som representerer høy risiko i henhold til medisinsk litteratur (eks. høy	FASD m/ansiktstrekk: Bekreftet eller ukjent PAE FASD u/ansiktstrekk: Bekreftet PAE	FAS: Bekreftet signifikant PAE: ≥7 enheter pr uke og/eller ≥3 enheter pr hendelse Eller	FAS: Bekreftet eller ubekreftet PAE pFAS: Bekreftet PAE ARND:	FAS: Bekreftet eller ukjent PAE pFAS: Bekreftet PAE	FASD m/ansiktstrekk: Bekreftet eller ukjent PAE FASD u/ansiktstrekk: Bekreftet PAE	FASD m/ansiktstrekk: Bekreftet eller ukjent PAE FASD u/ansiktstrekk: Bekreftet PAE	FASD m/ansiktstrekk: Bekreftet eller ukjent PAE FASD u/ansiktstrekk: Bekreftet PAE	FAS: Bekreftet eller ukjent PAE
	alkoholkonsentrasjon ukjentlig i tidlig svangerskap) Skåre 3 - Risiko: PAE bekreftet og nivå av PAE er lavere enn Skåre 4. Skåre 2 - Ukjent risiko: PAE er ukjent. Skåre 1 - Ingen risiko: Fravær av PAE er bekreftet fra unnnfangelse til fødsel.	Risiko for FASD: Bekreftet PAE.	Ubekreftet PAE, men med alle ansiktstrekk.	≥5 enheter ved samme hendelse ≥3 ganger Og/eller Ukjentlig forbruk ≥7 enheter i ≥2 uker	ARND: Bekreftet PAE ARBD: Bekreftet PAE	Risiko for FASD: Bekreftet PAE.	Risiko for FASD: Bekreftet PAE.	Risiko for FASD: Bekreftet PAE.	



Tabell forts.

	4-digit (USA)	Australia	CDC (USA)	Danmark	IOM (USA) Italia	Canada	Polen	Skottland/ UK	Tyskland
PAE cutoff	Nei, men Skåre 4 defineres som bekreftet PAE med høye alkohol-nivåer. Høye nivåer defineres som konsentrasjon i blodet på mer enn 100mg/dl, ukentlig i tidlig graviditet. (eks. 6-8 øl hos en kvinne som veier 55kg). På grunn av uenighet vedr. «cut-off» bør dette bare være en guide, ikke en grense.	Nei, men veiledning på grad av risiko er basert på AUDIT-C skåre: Bekreftet: AUDITC skåre 1-4, sikker bekreftet PAE, men PAE mindre enn høy risiko nivå for FASD, eller bekreftet eksponering, men ukjent om dette er på høy risiko- nivå.	Ja: Barn bør henvises for FAS utredning dersom PAE svarer til ≥ 7 enheter pr uke og/eller ≥ 3 enheter pr hendelse	Ja: ≥ 5 enheter ved samme hendelse ≥ 3 ganger Og/eller Ukentlig forbruk ≥ 7 enheter i ≥ 2 uker	Ja, men klinisk skjønn må benyttes: Minst 1 av følgende (inkluderer forbruk de 3 siste mnd før erkjent graviditet) ≥ 6 enheter pr uke i ≥ 2 uker under graviditet. ≥ 3 enheter ved en hendelse ≥ 2 ganger Dokumentasjon på alkoholrelaterte sosiale eller	Nei	Ja, ≥ 8 enheter alkohol ≥ 2 uker i graviditet Eller ≥ 2 episoder med ≥ 4 enheter alkohol (I Polen definert som 10 gram ren alkohol – i Norge er en enhet 12-15gram ren alkohol).	Nei	Nei



Skåre 3 eksempler: Sikker PAE, men mengde ukjent. Mor rapporterer 1 enhet pr uke, men stoppet ved erkjent graviditet v/3mnd. Skåre2: Adoptert barn, ukjent PAE Eller mor har et kjent alkoholproblem, men ikke bekreftet PAE. Skåre 1: ansees som sjeldent da de fleste drikker frem til erkjent graviditet, eller mor er avholdende fra alkohol.	Bekreftet høy risiko PAE: AUDITC skåre 5+; bekreftet PAE, eksponering indikerer høy risiko for FASD. Generelt: Høy risiko PAE defineres som AUDIT-C skåre 5 eller mer, rapportert ≥ 5 enheter ved en hendelse og annen reliabel evidens på høyt konsum.			juridiske vansker nært opptil eller under graviditeten (eks. promillekjøring). Positiv biomarkør under svangerskapet eller ved fødsel (eks. mekonium). Økt prenatal risiko assosiert med PAE kartlagt ved validert screening skjema (eks. T-ACE, AUDIT)					
ARND: Alkohol relatert nevrouviklingsforstyrrelse; ARBD: Alkohol relatert birth defect; PAE: Prenatal alkohol eksponering; SE/AE: Statisk encefalopati/alkohol eksponert; NB/AE; Nevrologisk betinget atferdsforstyrrelse/alkohol eksponert; ND/PAE: Neurodevelopmental disorder/prenatal alkohol eksponering; IOM: Institute of Medicine; SD: Standard deviasjon; CDC: Center of Disease Control; FASD: Føtal alkohol spektrum disorder/forstyrrelse; FAS: Føtal Alkohol Syndrom; ; Perc.: Persentil; BMI: Body Mass Index; CNS: Central Nervous System; IQ: Intelligence quotient; AUDIT: Alcohol Use Disorder Identification Test; AUDIT-C: Alcohol Use Disorder Identification Test – Consumption; T-ACE: Tolerance, annoyance, cut-down, eye-opener kartlegging.									



VEDLEGG 7: Utdypende informasjon om supplerende medisinske undersøkelser

Hjerne MR

Tidlig diagnostisering av FASD har stor betydning for å kunne sette i gang tidlig intervensjon. Bruk av non-invasive diagnostiske verktøy kan være til hjelp både i diagnostikk av medfødt alkoholskade, men også viktig i differensialdiagnostikken. Det er behov for å identifisere funksjonelle biomarkører og diagnostiske verktøy som kan brukes til å undersøke og diagnostisere barn med FASD. MR av hjernen vil være en aktuell undersøkelsesmetode [59]. Dette innebærer både strukturelle, volumetriske og tensjonsvektede (DTI = Diffusion Tensor Imaging) MR undersøkelser. Noen forskningsstudier har også vist signifikante forandringer i hjernen ved bruk av funksjonell MR (fMRI) [60-63], ofte knyttet til nevropsykologiske tester av barn med FASD [63]. Liten hodeomkrets (HO) / mikrocefali går inn som viktig markør i utredning av FASD, og redusert HO korrelerer med nedsatt hjernevolum målt med kvantitative MR-undersøkelser. Barn med normal HO kan dog også ha reduserte volumer av ulike hjernestrukturer, som kan diagnostiseres ved bruk av MR [64].

Kvantitative MR-undersøkelser i dyreforsøk og kliniske studier har vist ulike typer strukturelle hjerneforandringer etter prenatal alkoholeksponering da utviklingen av mange hjernestrukturer kan påvirkes av alkoholens toksiske effekt. Man har funnet reduserte subkortikale volumer hos barn med FASD [64-66] og relatert dette til den hemmende effekten av prenatal alkoholeksponering på migrasjonen av nerveceller tidlig i hjerneutviklingen [67]. En slik tidlig påvirkning kan forklare varige endringer i hjernens volum og overflate [68]. Studier av barn med FASD viser forandringer både i hjernens kortikale og subkortikale grå substans [69], som hypoplasi av lillehjernens vermis [70] og av paralimbiske strukturer som nukleus caudatus, putamen og hippocampus [71, 72], samt avvik i hjernebark i tinninglapp og isselapp [73, 74], i fremre cingulate gyrus [68] og i frontal gyrus [75]. I tillegg har flere studier også beskrevet en høy forekomst av forandringer i den hvite hjernesubstanser, dvs. i banesystemene i hjernen [76], spesielt endringer i størrelse og utseende av den midtre hjernebjelken (corpus callosum) [77, 78]. Slike forandringer antas å være en følge av alkoholens påvirkning på myeliniseringsprosessen i hvit substans [79].

Det er beskrevet endringer i hjernestrukturer over tid, spesielt ved bruk av MR med DTI, tolket som forsinket myelinisering [73, 80], noe som også er observert i dyrestudier [81]. Dette betyr at MR-funn bør tolkes i lys av barnets alder [59, 82]. To oppsummeringsartikler fra 2016 og 2019 anbefaler at det gjøres minst to MR undersøkelser tatt på to ulike tidspunkt for å følge hjernemodningen hos barn [83, 84]. Det finnes evidens for at alvorlighetsgraden av strukturelle hjerneavvik korrelerer med hvor uttalte barnets ansiktskarakteristika er [78].

Kvantitative MR-undersøkelser har også avdekket avvik i kortikal tykkelse [85] og i mikrostrukturen av hvit substans hos barn og ungdom med FASD [86]. Et fellestrekk i en rekke studier av ulike kohorter er de reduserte hjernevolumene, mens andre avvik kan variere og være mer uspesifikke [59]. Strukturelle hjerneforandringer ses oftere hos barn med FAS eller pFAS og hos dem som er under 4 år [87], men forandringene er ikke spesifikke for FAS/pFAS, selv om noe publikasjoner antyder spesifikke forskjeller mellom de ulike FASD-gruppene [88]. Noen av hjerneforandringene kan korreleres til typiske nevropsykologiske eller atferdsmessige avvik [89, 90], for eksempel er det funnet korrelasjon mellom økt hvitsubstans-volum over tid og bedre eksekutive funksjoner [91].



En vil anta at utvikling av enda mer sofistikerte MR-metoder vil kunne identifisere barn med FASD i større grad enn slik nytteverdien er nå [92, 93], og at kvantitativt MR og fMRI kan brukes i klinikken til å forklare spesifikke nevropsykologiske funn og kliniske vanskebilder hos barn og ungdom med FASD [93, 94]. Selv om avansert kvantitativ MR-forskning har avdekket en rekke avvik i hjernestrukturer assosiert med FASD, så viser studier at rutinemessig bruk av strukturell MR vurdert kvalitativt ikke avslører et spesifikt mønster av hjerneforandringer som kan brukes diagnostisk i en utredning for FASD [95, 96]. En sykehusbasert studie fra 2017 fant ingen signifikante forskjeller i MR funn mellom barn prenatalt eksponert for kombinasjonen av alkohol og andre rusmidler og ikke-eksponerte kontroller. Studien konkluderte med at rutinemessig MR-undersøkelse ikke er anbefalt i utredningen av barn og ungdom med spørsmål om FASD [97].

Genetiske undersøkelser

Den tyske retningslinjen nevner noen spesifikke genetiske syndromer som bør vurderes som mulig differensialdiagnoser ved FASD; spesielt Di-George-Syndrom (VCFS) (Mikrodelesjon 22q11), Dubowitz syndrom, De Lange syndrom og Williams syndrom er nevnt som differensialdiagnoser hos barn med FAS [98], siden disse syndromene har typiske ansiktstrekk som kan likne på FAS. En god oversikt over vurderinger av genetiske differensialdiagnoser finnes i tillegg i to oversiktsartikler [99, 100]. Den skotske retningslinjen anbefaler å bruke en klinisk genetiker dersom barnet har spesielle ansiktstrekk og begrunner dette med at en genetiker er opplært til å gjenkjenne typiske ansiktstrekk hos barn med FASD, men vil også kunne vurdere mulige genetiske årsaker. Cook et al. konkluderer i deres kanadiske retningslinje med at barn med alle tre ansiktstrekk, men manglende mikrocefali bør henvises til klinisk genetikk [101]. Hoyme et al. derimot anbefaler at differensialdiagnostikk ved FAS/FASD alltid bør inkludere genetisk utredning [102].

Jamuar konkluderer med at genetisk testing bør vurderes hos pasienter som henvises til evaluering av FASD, siden en betydelig andel har en klinisk signifikant kopinummervariasjon selv når de oppfyller de diagnostiske kriterier for FASD [103]. Del Campo et al. sin review-artikkel gir følgende anbefalinger til «mindre erfarne undersøkere» ved diagnostisering av FASD: Dersom familiehistorien tyder på arvelig tilstand, eller hvis den fysiske undersøkelsen oppdager ett eller flere avvik som ikke er assosiert med FASD, bør pasienten alltid henvises til en klinisk genetiker, og genetisk testing bør vurderes i hvert enkelt tilfelle [104].

Man bør en ha lav terskel for å gjøre genetisk testing med microarray (aCGH) av barn under utredning for FASD [103, 105, 106]. Noen eksperter i klinisk genetikk vil hevde at man bør tilby aCGH testing til alle barn og ungdom som utredes for FASD. Ulempen med en slik liberal testing vil være påvisning av såkalt kopinummervariasjon (CNV – copy number variation), som kan være vanskelig å tolke enten som sårbarhetsfaktorer, patogene eller benigne forandringer, sistnevnte såkalte VUS (Variations of uncertain significance). Likevel vil man etter hvert få mer kunnskap om slike VUS, slik at det blir mindre usikkerhet knyttet til tolkningsarbeidet.

Et genetisk funn som gir en fenotype som kan passe med barnets vanskebilde, utelukker selvsagt ikke at det også kan være en ugunstig effekt av PAE på fosterets hjerneutvikling. Terskelen for ytterligere genetisk testing ved negativ aCGH, for eksempel genpaneler og Trio-tester hvor man også tar prøver av foreldrene, bør være lav dersom pasienten viser tegn på strukturelle avvik på hjerne-MR, dersom barnet har andre medfødte misdannelser, dersom barnet har «syndromale» trekk, eller dersom det foreligger epilepsi eller en kognitiv utviklingshemming.



EEG - undersøkelse

Bell et al. fant at blant 425 pasienter med FASD hadde 12% hatt en eller flere episoder med anfall (riktignok ikke klassifisert som epileptisk anfall), og 6% hadde epilepsidiagnose [107]. Den generelle prevalensen for epilepsi i Skandinavia er estimert til rundt 0.6% [108].

Mer spesifikke beskrivelser av både epilepsitype og EEG-patologi ved FASD er publisert av Nicita et al.

og av Boronat et al. [109, 110]. Begge studiene har svakheter grunnet små kohorter og veldig varierende prevalenstall. Når det gjelder utredning av barn og ungdom med mulig FASD, kan EEG være et nyttig verktøy, spesielt dersom man har anamnese med suspekte eller verifiserte anfall. EEG undersøkelse kan påvise subtile anfall og dermed føre til epilepsidiagnose med påfølgende behandling. Om en EEG-registrering bør inkludere registrering under søvn, for eksempel med tanke på utvikling av CSWS (Continuous Spike Wave during Slow sleep) må vurderes individuelt [110]. Diagnosen epilepsi gir CNS tallskåre 4 i 4-Digit Code.

EEG brukes også i klinikken som en del av utredningen ved gjennomføring av polysomnografi (søvnregistrering) i forbindelse med utredning for søvnforstyrrelser, som er hyppig hos barn og ungdom med FASD (70-72). I forskningsstudier relatert til PAE og FASD anvendes standard EEG, kvantitative EEG målinger og MEG (magnetoencephalography) [111-114].



VEDLEGG 8: Tallkombinasjoner i 4-Digit Code og FASD subgruppe

4-Digit Code danner grunnlag for 256 ulike tallkoder/kombinasjoner ($4 \times 4 \times 4 \times 4 = 256$). Disse inndeles i 19 grupper, hvorav 5 grupper inngår i FASD - gruppe A, B, C, D og E. I tillegg regnes 4 koder fra gruppe J som en del av FASD-spekteret (nevrologisk betinget funksjonsforstyrrelse med ukjent alkoholeksponering) siden de har full skåre på ansikt, se tabellen under.

Gruppe A: Føtal alkoholsyndrom (FAS) (alkoholeksponering bekreftet, dvs. skåre 3 eller 4 eller ukjent, dvs. skåre 2)

Gruppe B: Sentinel physical finding(s)/static encephalopathy/alcohol exposed, dvs. bekreftet alkoholeksponering. Statisk encefalopati med markert vekstavvik og/eller typiske ansiktstrekk

Gruppe C: Static encephalopathy/alcohol exposed, dvs. bekreftet alkoholeksponering. Statisk encefalopati uten markert vekstavvik og/eller typiske ansiktstrekk

Gruppe D: Sentinel physical finding(s)/neurodevelopmental disorder/alcohol exposed, dvs. bekreftet alkoholeksponering. Nevrologisk betinget funksjonsforstyrrelse med markert vekstavvik og/eller typiske ansiktstrekk

Gruppe E: Neurodevelopmental disorder/alcohol exposed, dvs. bekreftet alkoholeksponering. Nevrologisk betinget funksjonsforstyrrelse uten markert vekstavvik og/eller typiske ansiktstrekk

Gruppe J (utvalg): Sentinel physical finding(s)/neurodevelopmental disorder/alcohol exposure unknown, dvs. ukjent alkoholeksponering (skåre 2). Nevrologisk betinget funksjonsforstyrrelse med alle typiske ansiktstrekk

Tallkoder som inngår i hver av FASD subgruppene i 4-Digit Code:

Gruppe A: Føtal alkohol syndrom – 40 kombinasjoner (bekreftet eller ukjent alkohol):

1333, 1334, 1343, 1344, 1433, 1434, 1443, 1444, 2333, 2334, 2343, 2344, 2433, 2434, 2443, 2444, 3333, 3334, 3343, 3344, 3433, 3434, 3443, 3444, 4333, 4334, 4343, 4344, 4433, 4434, 4443, 4444, 1432, 2432, 3432, 4432, 1442, 2442, 3442, 4442

Gruppe B: Statisk encefalopati med markert vekstavvik og/eller ansiktstrekk (alkohol bekreftet) – 16 kombinasjoner 3133, 3134, 3143, 3144, 3233, 3234, 3243, 3244, 4133, 4134, 4143, 4144, 4233, 4234, 4243, 4244

Gruppe C: Statisk encefalopati uten markert vekstavvik og/eller ansiktstrekk (alkohol bekreftet) – 16 kombinasjoner

1133, 1134, 1143, 1144, 1233, 1234, 1243, 1244, 2133, 2134, 2143, 2144, 2233, 2234, 2243, 2244

Gruppe D: Nevrologisk betinget funksjonsforstyrrelse med markert vekstavvik og/eller ansiktstrekk (alkohol bekreftet) – 24 kombinasjoner

1323, 1324, 1423, 1424, 2323, 2324, 2423, 2424, 3123, 3124, 3223, 3224, 3323, 3324, 3423, 3424, 4123, 4124, 4223, 4224, 4323, 4324, 4423, 4424



Gruppe E: Nevrologisk betinget funksjonsforstyrrelse uten markert vekstavvik og/eller ansiktstrekk (alkohol bekreftet) – 8 kombinasjoner

1123, 1124, 1223, 1224, 2123, 2124, 2223, 2224

Gruppe J (utvalgte koder): Nevrologisk betinget funksjonsforstyrrelse med alle typiske ansiktstrekk (alkoholeksponering ukjent) – 4 kombinasjoner

1422, 2422, 3422, 4422



VEDLEGG 9: Metoderapport

Mandat

Den 31. mai 2017 var det møte mellom RK-MR HSØ og Helsedirektoratet ved Avdeling for Barne- og ungdomshelse hvor behov for retningslinje ble drøftet og støttet. Vi har støttet oss til Helsedirektoratets *Veileder for utvikling av kunnskapsbaserte retningslinjer* [115].

Økonomiske eller ressursmessige forhold som tilsier en faglig retningslinje

De senere årene har flere internasjonale studier fokusert på de økonomiske kostnadene ved FASD. Dette gjelder kostnader forbundet med tap av produktivitet i en studie fra New Zealand [116] og i en studie fra Canada [117]. Studier har også vist økte kostnader forbundet med økt bruk av helsetjenester for pasienter med FASD [118, 119]. Samtlige studier peker på betydelige samfunnsøkonomiske belastninger knyttet til pasienter med FAS/FASD, og viktigheten av å forebygge tilstanden. Det finnes kun en liknende studie fra Skandinavia [120]. Basert på en estimert forekomst av FAS på 0,2 % ble kostnader knyttet til FAS i Sverige vurdert å være 1.4 milliarder euro årlig. Denne summen inkluderte både direkte kostnader knyttet til sosial støtte, spesialundervisning, psykiske lidelser og alkohol/rusmisbruk, men i tillegg også indirekte kostnader som redusert arbeidskapasitet og omsorgsoppgaver for pårørende. Da det ikke foreligger sikre forekomsttall for FAS/FASD i Norge, er det vanskelig å si hvor store samfunnsmessige utgifter det dreier seg om her, men det er nærliggende å anta liknende tall hos oss justert for folketall. Forebygging er derfor svært viktig, og Kompetansetjeneste Rus og Avhengighet (KoRus) Sør og Øst er sentrale i dette arbeidet og en viktig samarbeids-partner for RK-MR HSØ. Det er også vist at økt kompetanse, tilgang på utredning ved spørsmål om FASD og diagnostisering over tid i seg selv vil kunne medføre en reduksjon i forekomst av FASD [121].

Når man ser på funksjon hos voksne med FASD, finnes det kun en studie hvor man aktivt har ledd etter faktorer som bedrer prognosen ved at man unngår sekundærvansker som psykiske lidelser, store atferdsvansker og arbeidsløshet [122]. Konklusjon fra dette studiet viste at diagnose i førskolealder, det å få hjelp for sin utviklingsforsinkelse og i så stor grad som mulig, redusere antall skifter av omsorgsbaser er viktige positive prognostiske faktorer. Dette betyr at dersom man bruker nødvendige ressurser på utredning i tidlig alder, så kan det redusere behovet for spesialisthelsetjenester senere i livet. Riktig diagnose gir mulighet for etablering av et godt samarbeid med førstelinjetjenesten, som da kan følge opp pasienten og tilrettelegge ut fra den utredningen som kommer fra spesialisthelsetjenesten. Bedre diagnostisk utredning vil således kunne forebygge sekundære vansker, bedre oppfølging i førstelinje gjennom mer treffsikre tiltak, og forhåpentligvis slik redusere de langsiktige kostnadene.

Arbeidsgruppe og ekspertgruppe

Arbeidsgruppen startet sitt arbeid i august 2021. Et første utkast til retningslinje ble deretter forelagt for en ekspertgruppe som kom med sine kommentarer og anbefalinger i oktober 2023. Deretter ble det levert et utkast til retningslinje til høringsinstansene i mai 2024. Rapport til Helsedirektoratet ble levert i juli 2024.



Arbeidsgruppen har bestått av ansatte ved RK-MR. Administrativ konsulent *Siv Stigen* har hatt ansvar for praktisk tilrettelegging, trykking og publisering. Prosjektmedarbeider *Anne Cecilie Tveiten* har hatt ansvar for litteratursøk, organisering av arbeidet, bidratt faglig og ved sammenstilling av arbeidet. Overlege dr med *Thorsten Gerstner*, professor dr.med. *Jon Skranes* og PhD, nevropsykolog *Gro Løhaugen* har hatt ansvar for det faglige innholdet i retningslinjen og laget førsteutkastet som har vært forelagt en ekspertgruppe.

Ekspertgruppen har vært sammensatt av fagpersoner som har erfaring fra utredning og diagnostisering i spesialisthelsetjenesten av barn og unge med mistenkt medfødt alkoholskade (FASD).

Habilitetsvurdering

Alle arbeidsgruppens medlemmer ble bedt om å oppgi potensielle interessekonflikter ved oppstart av arbeidet. Ingen interessekonflikter ble oppgitt. Det er ikke mottatt noen ekstern finansiell støtte til arbeidet.

Brukermedvirkning

RK-MR har hatt Øystein Kydland som brukerrepresentant i referansegruppen. FASD Norge er en brukerorganisasjon for foreldre, foresatte, støttepersoner og pasienter. Styret i foreningen har bidratt med tilbakemeldinger på første utkast av retningslinjen.



Vedlegg 10: Kunnskapsoppsummering

Forsknings- og erfaringsbasert kunnskap

I forbindelse med utarbeidingen av retningslinjen har fagpersoner ved RK-MR HSØ hatt som oppgave å finne og oppsummere forskningsbasert kunnskap som sammen med erfaringsbasert kunnskap kunne danne dokumentasjonsgrunnlaget i retningslinjen. I aktuelle kapitler gis en kort orientering om kunnskapsoppsummeringen.

Fremgangsmåte

I samarbeid med medisinsk bibliotek ved Sørlandet sykehus har vi gjennomført flere systematiske litteratursøk med bakgrunn i aktuelle temaer. I tråd med kunnskapsbasert praksis ble PICO-skjema (Population, Intervention, Comparison og Outcome) brukt i forberedelsene til hvert søk. I tillegg har kunnskapspyramiden blitt brukt som hjelpemiddel. Den illustrerer et viktig prinsipp i kunnskapsbasert praksis; søk etter oppsummert forskning før enkeltstudier [123].

Søk etter retningslinjer og kliniske oppslagsverk ble gjort i eHåndboka OUS, Nasjonale faglige retningslinjer, veiledere, prioriteringsveiledere og pakkeforløp fra Helsedirektoratet, UpToDate, BMJ Best Practice, NICE Guidance, Guidelines International Network, Helsebibliotekets retningslinjer og veiledere, og i Ovid Medline. Videre ble søk etter systematiske oversikter gjort i The Cochrane Library, Epistemonikos, Clinical Queries Reviews i MEDLINE (Systematic Reviews i PubMed) og Clinical Queries Reviews i MEDLINE ("reviews (best balance of sensitivity and specificity)" i Ovid).

Kvalitetsvurderte enkeltstudier ble søkt etter i McMaster PLUS, og primærstudier i Ovid Medline, Embase, PsycInfo og AMED. Primærstudiesøk ble gjennomført der vi ikke hadde tilstrekkelig med litteratur fra de andre søkene.

I etterkant av søkene ble det gjennomført en inklusjons- og eksklusjonsprosess hvor kriteriene for inklusjon i første omgang var at treffene var reviews/systematiske oversikter, metaanalyser, retningslinjer/veiledere og kliniske oppslagsverk med informasjon om diagnostisering/diagnose og/eller utredning av barn/ungdom ved spørsmål om FASD. Det ble gjennomført søk etter primærstudier for CNS, vekst, MR og EEG fordi det ikke ble funnet tilstrekkelig med litteratur i første runde med søk.

Tilgang til artikler/litteratur og kliniske oppslagsverk har vi fått gjennom avtaler ved sykehusene i HSØ. Der artikler/litteratur ikke var tilgjengelig ble disse bestilt av bibliotekar ved medisinsk bibliotek ved Sørlandet sykehus. Dokumentasjon av søk er gjort etter mal fra medisinsk bibliotek, SSHF. Se eget dokument for detaljert dokumentasjon av søk.



VEDLEGG 11: Høringsinstanser

Retningslinjen er sendt til følgende høringsinstanser:

Alle sykehus i Norge:

- Barneavdelinger, habiliteringstjenester for barn og unge (HABU), og barne- og ungdomspsykiatriske avdelinger/poliklinikker.

Brukerorganisasjonen FASD Norge.



Referanser

1. Elliott, E. *Fetal alcohol spectrum disorder (BMJ Best Practice)*. 2023 2023 Apr 20; Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1141>.
2. Weitzman, C., Rojmahamongkol, P., *Fetal alcohol spectrum disorder: Clinical features and diagnosis*. 2024 2024 Apr; Available from: https://www.uptodate.com/contents/fetalalcohol-spectrum-disorder-clinical-features-anddiagnosis?search=fasd&source=search_result&selectedTitle.
3. Alper, B.S. and R.B. Haynes, *EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance*. Evid Based Med, 2016. **21**(4): p. 123-5.
4. Coles, C.D., Gailey AR, Mulle JG, Kable JA, Lynch ME, Jones KL. , *A Comparison Among 5 Methods for the Clinical Diagnosis of Fetal Alcohol Spectrum Disorders*. 2016.
5. Lydersen, S., *Cohens kappa – et mål på samsvar mellom observatører*. Tidsskr Nor Legeforen, 2018. **138**(138).
6. Astley, S., *Letter to the editor regarding Coles, Gailey, Mulle, Kable, Lynch, and Jones (2016): A comparison among 5 methods for the clinical diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 2017. **41**(1): p. pp.
7. Hemingway, S.J.A., et al., *Comparison of the 4-Digit Code, Canadian 2015, Australian 2016 and Hoyme 2016 fetal alcohol spectrum disorder diagnostic guidelines*. Adv Pediatr Res, 2019. **6**(2).
8. Clarren, S.K., et al., *Cognitive and behavioral deficits in nonhuman primates associated with very early embryonic binge exposures to ethanol*. Journal of Pediatrics, 1992. **121**(5 Pt 1): p. 789-96.
9. Astley, S.J., *Validation of the fetal alcohol spectrum disorder (FASD) 4-Digit Diagnostic Code*. J Popul Ther Clin Pharmacol, 2013. **20**(3): p. e416-67.
10. Astley, S.J., J.M. Bledsoe, and J.K. Davies, *The Essential Role of Growth Deficiency in the Diagnosis of Fetal Alcohol Spectrum Disorder*. Adv Pediatr Res, 2016. **3**(3).
11. Nardoza, L.M., et al., *Fetal growth restriction: current knowledge*. Archives of Gynecology & Obstetrics, 2017. **295**(5): p. 1061-1077.
12. Amos-Kroohs, R.M., et al., *Abnormal Eating Behaviors Are Common in Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorder*. J Pediatr, 2016. **169**: p. 194-200 e1.
13. Okkenhaug, L.S. *Norske barn vokser i superfart*. 2013 [cited 2024; Available from: <https://www.aftenposten.no/norge/i/5VmQb/norske-barn-vokser-i-superfart>].
14. Carter, R.C., et al., *Fetal Alcohol Growth Restriction and Cognitive Impairment*. Pediatrics, 2016. **138**(2).
15. Mamluk, L., et al., *Evidence of detrimental effects of prenatal alcohol exposure on offspring birthweight and neurodevelopment from a systematic review of quasi-experimental studies*. Int J Epidemiol, 2021. **49**(6): p. 1972-1995.
16. Cho K, K.S., Araki A, Miyashita C, Itoh S, Saijo Y, Ito Y, Sengoku K, Baba T, Minakami H, Nakamura Y, Kishi R. , *Japan Environment and Children's Study Group. Prenatal alcohol exposure and adverse fetal growth restriction: findings from the Japan Environment and Children's Study*. Pediatr Res., 2022. **92**(1): p. 291-298.



17. Lee, H.S., et al., *Association of Fatty Acid Ethyl Esters in Meconium of Neonates with Growth Deficits at Birth: a Prospective, Single-Centre Cohort Study*. Journal of Korean Medical Science, 2018. **33**(50): p. e318.
18. Almeida, L., et al., *Murine Models for the Study of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: An Overview*. Front Pediatr, 2020. **8**: p. 359.
19. Gualdoni GS, J.P., Barril C, Ventureira MR, Cebral E., *Early Abnormal Placentation and Evidence of Vascular Endothelial Growth Factor System Dysregulation at the Feto-Maternal Interface After Periconceptional Alcohol Consumption*. Front Physiol., 2022. **2022 Feb 2;12:815760**.
20. Kitsiou-Tzeli, S. and M. Tzetis, *Maternal epigenetics and fetal and neonatal growth*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2017. **24**(1): p. 43-46.
21. Liyanage, V.R., et al., *Overview of the Genetic Basis and Epigenetic Mechanisms that Contribute to FASD Pathobiology*. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2017. **17**(7): p. 808828.
22. Henderson, J., R. Gray, and P. Brocklehurst, *Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome*. BJOG, 2007. **114**(3): p. 243-52.
23. Lange, S., et al., *Neurodevelopmental profile of Fetal Alcohol Spectrum Disorder: A systematic review*. BMC Psychol, 2017. **5**(1): p. 22.
24. Wozniak, J.R., E.P. Riley, and M.E. Charness, *Clinical presentation, diagnosis, and management of fetal alcohol spectrum disorder*. Lancet Neurol, 2019. **18**(8): p. 760-770.
25. Popova S, C.M., Burd L, Crawford A, Hoyme HE, Mukherjee RAS, Riley EP, Elliott EJ., *Fetal alcohol spectrum disorders*. Nat Rev Dis Primers, 2023. **2023 Feb 23;9(1):11**.
26. Astley, S.J., et al., *Neuropsychological and behavioral outcomes from a comprehensive magnetic resonance study of children with fetal alcohol spectrum disorders*. Can J Clin Pharmacol, 2009. **16**(1): p. e178-201.
27. Gross, A.C., et al., *Objective measures of executive functioning are highly discrepant with parent-report in fetal alcohol spectrum disorders*. Child Neuropsychol, 2015. **21**(4): p. 531-8.
28. Mohamed, Z., et al., *Comparisons of the BRIEF parental report and neuropsychological clinical tests of executive function in Fetal Alcohol Spectrum Disorders: data from the UK national specialist clinic*. Child Neuropsychology, 2019. **25**(5): p. 648-663.
29. Landgraf, M., Nothacker M, Heinen F. , *Diagnosis of fetal alcohol syndrome (FAS): German guideline version 2013*. 2013.
30. Jacobson, J.L., et al., *Effects of prenatal alcohol exposure on cognitive and behavioral development: Findings from a hierarchical meta-analysis of data from six prospective longitudinal U.S. cohorts*. Alcohol Clin Exp Res, 2021. **45**(10): p. 2040-2058.
31. Kippin, N.R., et al., *Oral and written communication skills of adolescents with prenatal alcohol exposure (PAE) compared with those with no/low PAE: A systematic review*. Int J Lang Commun Disord, 2021. **56**(4): p. 694-718.
32. Garrison, L., et al., *Forty Years of Assessing Neurodevelopmental and Behavioral Effects of Prenatal Alcohol Exposure in Infants: What Have We Learned?* Alcohol Clin Exp Res, 2019. **43**(8): p. 1632-1642.
33. Flak, A.L., et al., *The association of mild, moderate, and binge prenatal alcohol exposure and child neuropsychological outcomes: a meta-analysis*. Alcohol Clin Exp Res, 2014. **38**(1): p. 214-26.



34. Pyman, P., et al., *Cognitive and Behavioural Attention in Children with Low-Moderate and Heavy Doses of Prenatal Alcohol Exposure: a Systematic Review and Meta-analysis*. Neuropsychol Rev, 2021. **31**(4): p. 610-627.
35. Khoury, J.E. and K. Milligan, *Comparing Executive Functioning in Children and Adolescents With Fetal Alcohol Spectrum Disorders and ADHD: A Meta-Analysis*. J Atten Disord, 2019. **23**(14): p. 1801-1815.
36. Khoury, J.E., K. Milligan, and T.A. Girard, *Executive Functioning in Children and Adolescents Prenatally Exposed to Alcohol: A Meta-Analytic Review*. Neuropsychol Rev, 2015. **25**(2): p. 149-70.
37. Kingdon, D., C. Cardoso, and J.J. McGrath, *Research Review: Executive function deficits in fetal alcohol spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder - a metaanalysis*. J Child Psychol Psychiatry, 2016. **57**(2): p. 116-31.
38. Kautz-Turnbull, C. and C.L.M. Petrenko, *A meta-analytic review of adaptive functioning in fetal alcohol spectrum disorders, and the effect of IQ, executive functioning, and age*. Alcohol Clin Exp Res, 2021. **45**(12): p. 2430-2447.
39. Dalen, K., et al., *Cognitive functioning in children prenatally exposed to alcohol and psychotropic drugs*. Neuropediatrics, 2009. **40**(4): p. 162-7.
40. Elgen, I., S. Bruaroy, and L.M. Laegreid, *Lack of recognition and complexity of foetal alcohol neuroimpairments*. Acta Paediatr, 2007. **96**(2): p. 237-41.
41. Løhaugen, G.C.C., Gerstner, T., Tveiten, A.C., Skranes, J., *IQ in children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD) - assessed at the Norwegian resource center for children with prenatal alcohol and/or drug exposure*. . in EUFASD 2022. 2022. Arendal, Norway.
42. Stuss, D.T., *Biological and psychological development of executive functions*. Brain Cogn, 1992. **20**(1): p. 8-23.
43. Anderson, V., Jacobs, R., Anderson, P. J., *Executive Functions and the Frontal Lobes: A Lifespan Perspective*. Studies on Neuropsychology, Neurology and Cognition, ed. L.A. Bieliauskas. 2008, New York, London,: Taylor & Francis Group. 499.
44. Baron, I.S., *Neuropsychological Evaluation of the Child: Domains, Methods, and Case Studies*. Second edition ed. Vol. 2. 2018: Oxford University Press Inc.
45. Drummond, C., et al., *Comparison of European Clinical Guidelines on the Management of Alcohol Use Disorders*. Eur Addict Res, 2021. **27**(3): p. 227-236.
46. Wikipedia. *Alkoholenhet*. 2021 2021 Jun 12; Available from:
[https://no.wikipedia.org/wiki/Alkoholenhet#:~:text=Alkoholenhet%20\(AE\)%20er%20i%20No%20rge,%25\)%20er%20lik%20en%20alkoholenhet.](https://no.wikipedia.org/wiki/Alkoholenhet#:~:text=Alkoholenhet%20(AE)%20er%20i%20No%20rge,%25)%20er%20lik%20en%20alkoholenhet.)
47. McQuire, C., et al., *Objective Measures of Prenatal Alcohol Exposure: A Systematic Review*. Pediatrics, 2016. **138**(3).
48. Lange, S., et al., *A comparison of the prevalence of prenatal alcohol exposure obtained via maternal self-reports versus meconium testing: a systematic literature review and metaanalysis*. BMC Pregnancy & Childbirth, 2014. **14**: p. 127.
49. Alvik, A., et al., *Alcohol use before and during pregnancy: a population-based study*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2006. **85**(11): p. 1292-8.



50. Skagerstrom, J., G. Chang, and P. Nilsen, *Predictors of drinking during pregnancy: a systematic review*. J Womens Health (Larchmt), 2011. **20**(6): p. 901-13.
51. Mellingen, S., T. Torsheim, and F. Thuen, *Changes in alcohol use and relationship satisfaction in Norwegian couples during pregnancy*. Substance Abuse Treatment, Prevention, & Policy, 2013. **8**: p. 5.
52. Stene-Larsen, K., et al., *Impact of maternal negative affectivity on light alcohol use and binge drinking during pregnancy*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2013. **92**(12): p. 1388-94.
53. Mardby, A.C., et al., *Consumption of alcohol during pregnancy-A multinational European study*. Women & Birth: Journal of the Australian College of Midwives, 2017. **30**(4): p. e207e213.
54. Parackal, S.M., M.K. Parackal, and J.A. Harraway, *Prevalence and correlates of drinking in early pregnancy among women who stopped drinking on pregnancy recognition*. Maternal & Child Health Journal, 2013. **17**(3): p. 520-9.
55. Anderson, A.E., et al., *Risky drinking patterns are being continued into pregnancy: a prospective cohort study*. PLoS ONE [Electronic Resource], 2014. **9**(1): p. e86171.
56. Symon, A., et al., *Peri-conceptual and mid-pregnancy drinking: a cross-sectional assessment in two Scottish health board areas using a 7-day Retrospective Diary*. J Adv Nurs, 2017. **73**(2): p. 375-385.
57. Lange, S., et al., *Prevalence of fetal alcohol spectrum disorders in child care settings: a metaanalysis*. Pediatrics, 2013. **132**(4): p. e980-95.
58. Popova, S., et al., *Prevalence of fetal alcohol spectrum disorder among special subpopulations: a systematic review and meta-analysis*. Addiction, 2019. **114**(7): p. 11501172.
59. Paolozza, A., et al., *Diffusion tensor imaging of white matter and correlates to eye movement control and psychometric testing in children with prenatal alcohol exposure*. Human Brain Mapping, 2017. **38**(1): p. 444-456.
60. Malisza, K.L., et al., *Comparison of spatial working memory in children with prenatal alcohol exposure and those diagnosed with ADHD; A functional magnetic resonance imaging study*. Journal of Neurodevelopmental Disorders, 2012. **4**(1): p. pp.
61. Norman, A.L., et al., *A functional magnetic resonance imaging study of spatial working memory in children with prenatal alcohol exposure: contribution of familial history of alcohol use disorders*. Alcohol Clin Exp Res, 2013. **37**(1): p. 132-40.
62. Nash, K., Stevens, S., Clairman, H., Rovet, J., *Preliminary Findings that a Targeted Intervention Leads to Altered Brain Function in Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorder*. Brain Sci., 2017. **2017 Dec 28**;8(1):7.
63. Lewis, C.E., et al., *An fMRI investigation of neural activation predicting memory formation in children with fetal alcohol spectrum disorders*. NeuroImage Clinical, 2021. **30**: p. 102532.
64. Treit, S., et al., *Relationships between Head Circumference, Brain Volume and Cognition in Children with Prenatal Alcohol Exposure*. PLoS ONE [Electronic Resource], 2016. **11**(2): p. e0150370.
65. Yang, Y., et al., *Abnormal cortical thickness alterations in fetal alcohol spectrum disorders and their relationships with facial dysmorphology*. Cerebral Cortex, 2012. **22**(5): p. pp.



66. Uban, K.A., et al., *The relationship between socioeconomic status and brain volume in children and adolescents with prenatal alcohol exposure*. Frontiers in Human Neuroscience, 2020. **14**(85): p. 11.
67. Bosco, C., Diaz, E., *Placental hypoxia and foetal development versus alcohol exposure in pregnancy*. Alcohol Alcohol, 2012. **2012 Mar-Apr**;47(2):109-17.
68. Migliorini, R., et al., *Anterior cingulate cortex surface area relates to behavioral inhibition in adolescents with and without heavy prenatal alcohol exposure*. Behavioural Brain Research, 2015: p. 26-35.
69. Donald, K.A., et al., *Alcohol exposure in utero is associated with decreased gray matter volume in neonates*. Metabolic Brain Disease, 2016. **31**(1): p. pp.
70. Sullivan, E.V., et al., *Graded Cerebellar Lobular Volume Deficits in Adolescents and Young Adults with Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD)*. Cereb Cortex, 2020. **30**(9): p. 47294746.
71. Astley, S.J., et al., *Magnetic resonance imaging outcomes from a comprehensive magnetic resonance study of children with fetal alcohol spectrum disorders*. Alcohol Clin Exp Res, 2009. **33**(10): p. 1671-89.
72. Roediger, D.J., et al., *Hippocampal subfield abnormalities and memory functioning in children with fetal alcohol Spectrum disorders*. Neurotoxicol Teratol, 2021. **83**: p. 106944.
73. Archibald, S.L., et al., *Brain dysmorphology in individuals with severe prenatal alcohol exposure*. Dev Med Child Neurol, 2001. **43**(3): p. 148-54.
74. Miles, M., et al., *Effects of Prenatal Alcohol Exposure on the Volumes of the Lateral and Medial Walls of the Intraparietal Sulcus*. Front Neuroanat, 2021. **15**: p. 639800.
75. Andre, Q.R., et al., *Different brain profiles in children with prenatal alcohol exposure with or without early adverse exposures*. Human Brain Mapping, 2020. **41**(15): p. pp.
76. Roos, A., et al., *Central white matter integrity alterations in 2-3-year-old children following prenatal alcohol exposure*. Drug and Alcohol Dependence, 2021. **225**(108826): p. 8.
77. Fryer, S.L., et al., *Characterization of white matter microstructure in fetal alcohol spectrum disorders*. Alcohol Clin Exp Res, 2009. **33**(3): p. 514-21.
78. Yang, Y., et al., *Callosal thickness reductions relate to facial dysmorphology in fetal alcohol spectrum disorders*. Alcohol Clin Exp Res, 2012. **36**(5): p. 798-806.
79. Darbinian, N. and M.E. Selzer, *Oligodendrocyte pathology in fetal alcohol spectrum disorders*. Neural Regen Res, 2022. **17**(3): p. 497-502.
80. Spottiswoode, B.S., et al., *Diffusion tensor imaging of the cerebellum and eyeblink conditioning in fetal alcohol spectrum disorder*. Alcohol Clin Exp Res, 2011. **35**(12): p. 217483.
81. Bichenkov, E. and J.S. Ellingson, *Ethanol exerts different effects on myelin basic protein and 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase expression in differentiating CG-4 oligodendrocytes*. Brain Res Dev Brain Res, 2001. **128**(1): p. 9-16.
82. Treit, S., et al., *Longitudinal MRI reveals altered trajectory of brain development during childhood and adolescence in fetal alcohol spectrum disorders*. J Neurosci, 2013. **33**(24): p. 10098-109.
83. Donald, K.A., et al., *Neuroimaging effects of prenatal alcohol exposure on the developing human brain: a magnetic resonance imaging review*. Acta Neuropsychiatr, 2015. **27**(5): p. 251-69.



84. Izadi-Najafabadi, S., S. Rinat, and J.G. Zwicker, *Rehabilitation-induced brain changes detected through magnetic resonance imaging in children with neurodevelopmental disorders: A systematic review*. International Journal of Developmental Neuroscience, 2019. **73**: p. 66-82.
85. Sowell, E.R., et al., *Abnormal cortical thickness and brain-behavior correlation patterns in individuals with heavy prenatal alcohol exposure*. Cerebral Cortex, 2008. **18**(1): p. 136-44.
86. Wozniak, J.R. and R.L. Muetzel, *What does diffusion tensor imaging reveal about the brain and cognition in fetal alcohol spectrum disorders?* Neuropsychology Review, 2011. **21**(2): p. 133-47.
87. Anna Dylag, K., et al., *Magnetic resonance imaging (MRI) findings among children with fetal alcohol syndrome (FAS), partial fetal alcohol syndrome (pFAS) and alcohol related neurodevelopmental disorders (ARND)*. Przegląd Lekarski, 2016. **73**(9): p. 605-9.
88. Rajaprakash, M., et al., *Cortical morphology in children with alcohol-related neurodevelopmental disorder*. Brain and Behavior, 2014. **4**(1): p. 41-50.
89. Infante, M.A., et al., *Altered functional connectivity during spatial working memory in children with heavy prenatal alcohol exposure*. Alcohol, 2017. **64**: p. 11-21.
90. Krueger, A.M., et al., *Para-limbic Structural Abnormalities Are Associated With Internalizing Symptoms in Children With Prenatal Alcohol Exposure*. Alcoholism: Clinical & Experimental Research, 2020. **44**(8): p. 1598-1608.
91. Gautam, P., et al., *Effects of prenatal alcohol exposure on the development of white matter volume and change in executive function*. NeuroImage Clinical, 2014. **5**: p. 19-27.
92. Little, G. and C. Beaulieu, *Multivariate models of brain volume for identification of children and adolescents with fetal alcohol spectrum disorder*. Hum Brain Mapp, 2020. **41**(5): p. 1181-1194.
93. de Water, E., et al., *Social behaviors and gray matter volumes of brain areas supporting social cognition in children and adolescents with prenatal alcohol exposure*. Brain Res, 2021: p. 147388.
94. Roos, A., et al., *Structural and functional brain network alterations in prenatal alcohol exposed neonates*. Brain Imaging Behav, 2021. **15**(2): p. 689-699.
95. Keil, V.C., et al., *The Whole Spectrum of Alcohol-Related Changes in the CNS: Practical MR and CT Imaging Guidelines for Daily Clinical Use*. Rofo, 2015. **187**(12): p. 1073-83.
96. Treit, S., et al., *Radiological Findings on Structural Magnetic Resonance Imaging in Fetal Alcohol Spectrum Disorders and Healthy Controls*. Alcohol Clin Exp Res, 2020. **44**(2): p. 455-462.
97. Sirnes, E., et al., *Cerebral Magnetic Resonance Imaging in Children With Prenatal Drug Exposure*. Clin Pediatr (Phila), 2017. **56**(4): p. 326-332.
98. Leibson, T., et al., *The differential diagnosis of fetal alcohol spectrum disorder*. Journal of Population Therapeutics & Clinical Pharmacology, 2014. **21**(1): p. e1-e30.
99. Chudley, A.E., et al., *Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis*. CMAJ Canadian Medical Association Journal, 2005. **172**(5 Suppl): p. S1-S21.
100. Manning, M.A. and H. Eugene Hoyme, *Fetal alcohol spectrum disorders: a practical clinical approach to diagnosis*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2007. **31**(2): p. 230-8.
101. Cook, J.L., et al., *Fetal alcohol spectrum disorder: a guideline for diagnosis across the lifespan*. CMAJ, 2016. **188**(3): p. 191-197.



102. Hoyme, H.E., Kalberg WO, Elliott AJ, Blankenship J, Buckley D, Marais AS, Manning MA, Robinson LK, Adam MP, Abdul-Rahman O, Jewett T, Coles CD, Chambers C, Jones KL, Adnams CM, Shah PE, Riley EP, Charness ME, Warren KR, May PA., *Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders*. . 2016.
103. Jamuar, S.S., J.D. Picker, and J.M. Stoler, *Utility of Genetic Testing in Fetal Alcohol Spectrum Disorder*. J Pediatr, 2018. **196**: p. 270-274 e1.
104. Del Campo, M. and K.L. Jones, *A review of the physical features of the fetal alcohol spectrum disorders*. Eur J Med Genet, 2017. **60**(1): p. 55-64.
105. Zarrei, M., et al., *Copy number variation in fetal alcohol spectrum disorder*. Biochem Cell Biol, 2018. **96**(2): p. 161-166.
106. Lam, Z., K. Johnson, and R. Jewell, *Genetic testing in patients with possible foetal alcohol spectrum disorder*. Archives of Disease in Childhood, 2021. **106**(7): p. 653-655.
107. Bell, S.H., et al., *The remarkably high prevalence of epilepsy and seizure history in fetal alcohol spectrum disorders*. Alcohol Clin Exp Res, 2010. **34**(6): p. 1084-9.
108. Syvertsen, M., J. Koht, and K.O. Nakken, *Prevalence and incidence of epilepsy in the Nordic countries*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2015. **135**(18): p. 1641-5.
109. Nicita, F., et al., *Seizures in fetal alcohol spectrum disorders: evaluation of clinical, electroencephalographic, and neuroradiologic features in a pediatric case series*. Epilepsia, 2014. **55**(6): p. e60-6.
110. Boronat, S., et al., *Seizures and electroencephalography findings in 61 patients with fetal alcohol spectrum disorders*. Eur J Med Genet, 2017. **60**(1): p. 72-78.
111. Hemington, K.S. and J.N. Reynolds, *Electroencephalographic correlates of working memory deficits in children with Fetal Alcohol Spectrum Disorder using a single-electrode pair recording device*. Clin Neurophysiol, 2014. **125**(12): p. 2364-71.
112. Stephen, J.M., et al., *Hypersynchrony in MEG spectral amplitude in prospectively-identified 6month-old infants prenatally exposed to alcohol*. Neurolmage Clinical, 2018. **17**: p. 826-834.
113. Ben-Shachar, M.S., et al., *Prenatal Alcohol Exposure Alters Error Detection During Simple Arithmetic Processing: An Electroencephalography Study*. Alcohol Clin Exp Res, 2020. **44**(1): p. 114-124.
114. Pinner, J.F.L., B.A. Coffman, and J.M. Stephen, *Covariation Between Brain Function (MEG) and Structure (DTI) Differentiates Adolescents with Fetal Alcohol Spectrum Disorder from Typically Developing Controls*. Neuroscience, 2020. **449**: p. 74-87.
115. Helsedirektoratet, *Veiledere for utvikling av kunnskapsbaserte retningslinjer*, C. HodtBillington, Editor. 2012: Oslo.
116. Easton, B., et al., *Productivity losses associated with Fetal Alcohol Spectrum Disorder in New Zealand*. N Z Med J, 2016. **129**(1440): p. 72-83.
117. Popova, S., et al., *The Economic Burden of Fetal Alcohol Spectrum Disorder in Canada in 2013*. Alcohol & Alcoholism, 2016. **51**(3): p. 367-75.



118. Thanh, N.X. and E. Jonsson, *Costs of health services utilization of people with fetal alcohol spectrum disorder by sex and age group in Alberta, Canada*. J Popul Ther Clin Pharmacol, 2014. **21**(3): p. e421-30.
119. Brownell, M.D., et al., *Use of health, education, and social services by individuals with fetal alcohol spectrum disorder*. J Popul Ther Clin Pharmacol, 2013. **20**(2): p. e95-e106.
120. Ericson, L., L. Magnusson, and B. Hovstadius, *Societal costs of fetal alcohol syndrome in Sweden*. Eur J Health Econ, 2017. **18**(5): p. 575-585.
121. Astley, S.J., *Fetal alcohol syndrome prevention in Washington State: evidence of success*. Paediatr Perinat Epidemiol, 2004. **18**(5): p. 344-51.
122. Streissguth, A.P., et al., *Risk factors for adverse life outcomes in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects*. J Dev Behav Pediatr, 2004. **25**(4): p. 228-38.
123. Helsebiblioteket. *Kunnskapsbasert praksis*. 2021 2021 Sep 17; Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasertpraksis/kunnskapsbasertpraksis.no>