

Hodnocení psychomotorického vývoje dětí s pozdní formou fetální růstové restrikce

Mgr. Julie Žalmanová

3. LF UK, Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

Článek se zabývá možnostmi hodnocení psychomotorického vývoje dětí s diagnózou fetální růstové restrikce. Nejprve je čtenář seznámen se samotnou diagnózou fetální růstové restrikce, následně je uveden stručný přehled dosavadních výzkumů zabývajících se dlouhodobými zdravotními následky tohoto stavu. Druhá část článku je věnována možnostem hodnocení psychomotorického vývoje a analýzou faktorů, které je nutné brát při vyšetření v potaz.

Klíčová slova: fetální růstová restrikce, psychomotorický vývoj, vývojové škály.

The assessment of psychomotor development in children with fetal growth restriction

The present article focuses on the assessment of psychomotor development in children with fetal growth restriction. The article describes the diagnosis of fetal growth restriction as such, the article then focuses on the ways in which the psychomotor development can be assessed. At last, the article analyzes different factors that need to be taken into account while assessing the psychomotor development.

Key words: fetal growth restriction, psychomotor development, developmental scales.

Úvod

Fetální růstová restrikce, dále jen „FGR“ (z anglického jazyka fetal growth restriction), může být definována jako stav, ve kterém plod nedosahuje svého předpokládaného růstového potenciálu (1). V posledních letech se FGR věnuje stále více pozornosti, ať už z hlediska diagnostiky, managementu, nebo zkoumání dlouhodobých následků tohoto stavu na vývoj jedince. Poslední dobou rovněž vzrostl zájem o hodnocení psychomotorického vývoje, a to nejen u dětí s FGR, ale i u dětí s jinou formou perinatální zátěže, například u dětí předčasně narozených (2).

Cílem tohoto článku je seznámit čtenáře s problematikou fetální růstové restrikce, jejím dopadem na psychomotorický vývoj dítěte, ale především se způsoby hodnocení psychomotorického vývoje. Poslední část článku bude věnována nástrahám hodnocení psychomotorického vývoje.

Diagnostika fetální růstové restrikce

Z diagnostického hlediska je FGR definována jako stav, kdy se predikovaná hmotnost plodu (tzv. Estimated fetal weight), dále jen „EFW“ pohybuje pod desátým percentilem a zároveň jsou přítomny dopplerovské změny, FGR postihuje přibližně 8 % těhotenství (3). Rozlišuje se mezi časnou a pozdní formou FGR. Časná forma FGR je zpravidla diagnostikována před 32. gestačním týdnem, jeho pozdní forma je pak diagnostikována po tomto termínu (4).

Na rozdíl od minulých dob, kdy jediným diagnostickým kritériem FGR byla porodní hmotnost, se v současné prenatální diagnostice sleduje hned několik různých parametrů. Prvním z nich je umbilikální arterie, u které je sledován pulsatilní index (UA-PI). Druhým sledovaným parametrem je uterinní arterie, u které je rovněž měřen pulsatilní index (UtA-PI). V rámci diagnostiky se také sleduje střední

tepna mozková, známá jako media cerebri arteria (MCA), u které je také sledován pulsatilní index (MCA PI) (5). Posledním parametrem je takzvaný cerebroplacental ratio (CPR), který se týká plodu a označuje redistribuci krevního oběhu v pupečníku vzhledem k jeho krevnímu oběhu v mozku. CPR je možné vypočítat jako poměr MCA PI a UtA PI (5).

Gordijn za účelem definice diagnostických parametrů zařadili do své studie odborníky v oblasti prenatální diagnostiky, kteří jasně definovali diagnostická kritéria FGR, a to jak pro časnou, tak pozdní formu FGR (4). Tato diagnostická kritéria byla rozdělena do dvou skupin a sice kritéria solitární (které samy o sobě stačí k diagnóze FGR) a kritéria kombinovaná, kde se k diagnóze FGR musí sejít dvě a více kritérií.

U obou forem FGR je jedno solitární kritérium, a sice EFW pod 3. percentil. Nicméně, kombinovaná kritéria jsou pro každou formu jiná. U časně FGR jsou to EFW pod 10. perc., UtA-PI > 95 perc.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Mgr. Julie Žalmanová, julie.zalmanova@upmd.eu

3. LF UK, Ústav pro péči o matku a dítě

Podolské nábřeží 157/36, 140 00 Praha 4

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2019 20(6): 348–351

Článek přijat redakcí: 1. 7. 2019

Článek přijat k publikaci: 3. 7. 2019

a UA-PI > 95. perc., přičemž k diagnóze časné FGR musí být splněna dvě a více z těchto diagnostických kritérií. Kombinovaná kritéria u pozdní formy FGR zahrnují EFW pod 10. perc., UA-PI > 95 a CPR < 5 perc. Zde je nutné poukázat na skutečnost, že se diagnostická kritéria časné a pozdní formy FGR liší. U časné formy je z hlediska diagnostiky FGR je často zaměňována s termínem SGA (Small for Gestational Age). Tento stav je definován, stejně tak jako u FGR, predikovanou hmotností (EFW) pod desátý perc. Na rozdíl od FGR mají ale děti SGA výše zmíněné dopplerovské parametry v rámci normy (6) a je u nich mnohem menší riziko perinatálních komplikací (7). Je tedy možné říci, že pod označení SGA spadají plody, které jsou sice konstitučně malé, ale tento stav pro ně nepředstavuje takové riziko jako diagnóza FGR (7). Vasak uvádí, že z tohoto důvodu je nezbytná přesná definice diagnostických parametrů, které umožní přesnější diferenciální diagnostiku, jelikož někteří odborníci mají tendenci tyto dva termíny zaměňovat (8).

Dopady fetální růstové restrikce na neurální vývoj jedince

FGR je spojována s mortalitou a morbiditou plodu. Lees uvádí, že 8 % dětí zemře následkem fetální růstové restrikce, z toho přibližně jedna třetina in utero (9). Některé studie reportují, že 24 % přeživších se potýká s vážnou morbiditou (10), například s kardiovaskulárními problémy (11).

V posledních letech se objevily indicie které naznačují, že u dětí s FGR není jen vysoké riziko perinatálních komplikací, ale že tento stav může mít také dlouhodobé nepříznivé následky v oblasti neurálního vývoje, zejména pak v rámci vývoje psychomotorického.

Batalle (12) se zaměřil na výzkum psychomotorického vývoje dětí s FGR v prvním roce života. Do studie bylo zahrnuto 56 dětí, z toho 32 s diagnózou FGR. Obě dvě skupiny podstoupily MRI v prvním roce života. O rok později (tedy ve dvou letech) podstoupily hodnocení psychomotorického vývoje pomocí Bayley Scale for Infant and Toddler Development, třetí vydání (BSID III)¹. Výsledky studie demonstrovaly reorganizaci neurálních spojení u dětí, u kterých byla v těhotenství prokázána FGR. Co se týče hodnocení psychomotorického vývoje, v porovnání se zdravými kontrolami dosahova-

ly děti s FGR statisticky nižšího skóre. Nicméně je důležité poukázat na nedostatky této studie. Patrně největším problémem je způsob, jakým je FGR v rámci této studie definována. Ve studii je uvedeno, že jediným diagnostickým kritériem FGR bylo EFW pod desátým perc. Jak ale bylo zmíněno dříve v tomto článku, správná diagnóza FGR by se neměla zakládat pouze na váze plodu, ale měla by se odvíjet od více diagnostických kritérií (4). V této studii také neuvádějí, zda se jedná o časnou nebo pozdní formu FGR. Je tedy otázkou, jakým způsobem je možné výsledky jejich studie využít.

Levine (13) vytvořil přehledovou studii za účelem zhodnocení psychomotorického vývoje dětí ve věku půl roku až šesti let. V rámci výzkumu bylo analyzováno 16 studií, které hodnotily vývoj dětí s FGR a které porovnávaly děti s FGR se zdravými kontrolami. Kritéria zařazení do přehledové studie byla následující: probandi museli splňovat diagnostická kritéria FGR, studie musela být prospektivní a sledovat psychomotorický vývoj dítěte od půl roku života do tří let, musela být adekvátně popsána metodologie a v neposlední řadě byla zahrnuta kontrolní skupina zdravých dětí. Autoři studie uvádí, že v 11 z 16 studií byl přítomen statisticky významný rozdíl v psychomotorickém vývoji mezi dětmi s FGR a zdravými kontrolami. Deset z těchto studií našlo rozdíl ve vývoji motoriky, sedm studií rozdíl ve vývoji jazykových schopností a osm studií našlo rozdíl ve vývoji kognitivních funkcí.

Egana-Ugrinovic se zaměřila na kortikální prenatální změny u dětí s pozdní formou FGR. Autoři použili nálezy MRI mozku u 52 plodů s pozdní formou FGR a 50 zdravých kontrol v 37. gestačním týdnu (14). Magnetická rezonance odhalila rozdíly v hloubce levé i pravé insuly, která se podílí mimo jiné také na kvalitě kognitivních funkcí a motoriky. Mezi skupinami byl také rozdíl v mozkovém objemu: plody s FGR měly menší objem než plody bez FGR. Autoři uvádí, že se u plodů s FGR objevuje atypický vývoj mozkové kůry, který ve výsledku vede k jejímu ztenčení.

Zřejmě nejznámější výzkumnou iniciativou v oblasti fetální růstové restrikce je studie TRUFFLE (Trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe) (15). Tato iniciativa sdružuje přední perinatologická centra v Evropě, které provádí výzkum v oblasti FGR. Některé z těchto výzkumů se zaměřily na vztah mezi neurologickým poškozením a řady faktorů, které souvisejí s prenatální diagnostikou. V rámci této inicia-

tivy se Lees et al. (16) zaměřili na vztah mezi načasováním porodu dle různých diagnostických metod u těhotenství s diagnostikovanou časnou formou fetální růstové restrikce a neurologickým outcome u dětí. Do jejich intervenční studie bylo zahrnuto 503 žen, které byly diagnostikovány s časnou formou fetální růstové restrikce, a které byly rozděleny do dvou skupin na základě různých diagnostických metod, konkrétně kardiokografie (zkráceně CTG²) a změn průtoků v ductus venosus, podle kterých se rozhodlo o načasování porodu. Děti z obou skupin byly ve dvou letech věku vyšetřeny Vývojovou škálou Bayleyové. Všechny tyto děti byly porozeny kolem 30. gestačního týdne, přičemž jejich průměrná hmotnost byla 1 019 gramů. Výsledky studie ukázaly, že děti, které byly porozeny na základě změn průtoků v ductus venosus, měly menší riziko neurologického opoždění než děti, které byly porozeny na základě CTG.

Způsoby hodnocení psychomotorického vývoje

FGR představuje nejen riziko z hlediska intrauterinního vývoje plodu, ale také z hlediska dlouhodobého vývoje dítěte po jeho narození. Z tohoto důvodu bude do budoucna důležité hodnotit psychomotorický vývoj těchto dětí (jak výzkumně, tak i klinicky), a to za účelem navržení případných vhodných a včasných intervencí.

Hodnocení psychomotorického vývoje probíhá formou psychologických vývojových škál. Tyto škály sestávají z jednotlivých úkolů, které jsou podobné každodenní dětské hře (např. skládačky, puzzle, přiřazování tvarů), přičemž úkoly jsou rozděleny do kategorií podle věku dítěte. Vývojových škál existuje celá řada, nicméně v českém prostředí se používají pouze dvě, a sice Vývojová škála Bayleyové a Gesellova škála.

Patrně nejvíce používaná je Vývojová škála Bayleyové (v anglickém originále Bayley Scales of Infant and Toddler Development) (17). V současné době se používá již třetí vydání tohoto testu. Škála je určena pro hodnocení psychomotorického vývoje od čtyř týdnů do tří a půl let věku a skládá se ze sedmi subškál, které hodnotí různé složky psychomotorického vývoje. Test se zaměřuje na hodnocení kognice, řeči (její receptivní a expresivní

1 BSID III – Bayley Scales of Infant and Toddler Development je škála na hodnocení psychomotorického vývoje dětí ve věku od jednoho měsíce do tří let.

2 CTG: celým názvem kardiokograf, je metoda monitorace plodu pomocí záznamu srdeční frekvence

složky), motoriky (jemné a hrubé složky), socio-emočního vývoje a adaptivního chování, přičemž poslední dvě jmenované škály jsou hodnoceny samotnými rodiči dítěte. Výstupem testu je kompozitní skóre, percentil a interval spolehlivosti pro každou ze subškál, přičemž všechny tyto skóry jsou odvozeny z hrubých skóre na jednotlivých subškálách. Nevýhodou této škály je, že v České republice stále nejsou k dispozici české normy k jejímu třetímu vydání, proto někteří kliničtí pracovníci stále používají starší verzi tohoto testu.

Další škálou, která se používá k hodnocení psychomotorického vývoje, je Gesellova škála (18). Škálou je možné vyšetřit děti ve věku od čtyř do 36 měsíců. V rámci této vývojové škály je hodnoceno pět oblastí a sice adaptivní chování, jemná a hrubá motorika, vývoj řeči a sociální chování. Na rozdíl od Vývojové škály Bayleyové mohou být některé položky hodnoceny na základě výpovědi rodičů dítěte. Test také dovoluje odhadnout celkový intelektový potenciál dítěte. Nicméně, na rozdíl od Vývojové škály Bayleyové nemá Gesellova škála aktualizované normy.

Zajisté je nutné zmínit, že Vývojová škála Bayleyové a Gesellova škála slouží k hodnocení psychomotorického vývoje do cca tří let věku. K hodnocení vývoje starších dětí jsou k dispozici jiné vývojové škály, některé z nich jsou dostupné i na českém trhu. Tento článek se nicméně bude věnovat pouze škálám, které slouží k hodnocení dětí předškolního věku.

Faktory, které je potřeba zvážit při hodnocení psychomotorického vývoje

Hodnocení psychomotorického vývoje nespočívá pouze v administraci vývojové škály. Důležitá je zejména interpretace výsledků, která rozhoduje o případných intervencích a terapii dítěte.

První věc, kterou je nutné si uvědomit je, že vývojové škály zpravidla diagnostikují opoždění ve vývoji, a tudíž nemohou (nebo neměly by) být užívány k udělování diagnóz jako mentální retardace, poruchy autistického spektra apod. Vývojové škály tedy mohou „pouze“ říci, zda dovednosti dítěte odpovídají jeho věku.

Při interpretaci výsledků vývojové škály je důležité brát v potaz dynamiku vývoje, ve které existuje poměrně široká variabilita i mezi zdravými dětmi (19). Existují určité obecně známé vývojové milníky (například počátek samostatné chůze kolem dvanáctého měsíce věku dítěte),

nicméně variabilita se objevuje i v mezích normy, jak je možné sledovat například u vývoje řeči (20). Marlow v této souvislosti upozorňuje na rizika hodnocení psychomotorického vývoje pouze v jednom časovém okamžiku (21). Marlow tvrdí, že hodnotit vývoj pouze v jednom okamžiku života dítěte není metodologicky správné, a to z toho důvodu, že tento „snapshot“ nemusí vždy nutně přesně odhadnout vývojovou úroveň dítěte, právě z důvodu existující variability. Hranice mezi atypickým vývojem a vývojem „v normě“ může být velmi tenká, a to obzvláště v momentě, kdy je hodnocen vývoj dětí mladšího věku.

Karmiloff-Smith uvádí, že hodnocení vývoje pouze v jednom okamžiku představuje model, který původně pochází z neuropsychologie dospělých, kdy je dostatečné hodnotit úroveň kognitivních funkcí pouze v jednom časovém bodě (22). Tento model nicméně nemůže být používán v kontextu dětské vývojové neuropsychologie, jelikož nebere v potaz dynamiku vývoje. Autorka dále odkazuje na způsob, jakým se vyvíjí mozek a jednotlivé funkce, kdy je na počátku života dítěte mozková kůra propojena, nicméně postupem času (a narůstajícím množstvím zpracovaných podnětů) se diferencuje na jednotlivé moduly. To ostatně potvrzují i některé studie (23). Podle Karmiloff-Smith může jeden (i když drobný) deficit v prvních měsících vývoje ovlivnit více systémů najednou právě z důvodu propojenosti mozkové kůry v prvních měsících života. Jaké systémy budou nakonec ovlivněny, a jak se bude tento deficit projevovat v budoucnosti, bude možné zjistit až s dalším vývojem dítěte. Autorka dále uvádí, že vyšetření vývoje dítěte by nemělo sestávat „pouze“ z popisu fenotypu daného deficitu, ale také z popisu způsobu, jakým deficit vznikl.

Gillberg upozorňuje na riziko hodnocení psychomotorického vývoje dětí mladšího věku (před pátým rokem života) (24). Tvrdí, že u takto malých dětí je poměrně velké riziko neodhalení případného deficitu. Deficity se totiž v jednotlivých doménách nemusí nutně vyskytovat izolovaně, jelikož mohou být komorbidní s jinými deficity (např. deficit ve vývoji řeči se může vyskytnout společně s deficitem ve vývoji jemné motoriky). Nicméně, tyto deficity se ve většině případů neobjevují současně, nýbrž s časovým odstupem, přičemž všechny přítomné deficity se zpravidla manifestují až v pozdějším věku dítěte. Gillberg dále uvádí, že tato komorbidita mezi jednotlivými deficity je patrně výsledek

vzájemné propojenosti mezi jednotlivými strukturami vyvíjejícího se mozku.

S touto problematikou souvisí také zrání jednotlivých mozkových struktur. Psychomotorický vývoj je kontinuální proces, který je podmíněn maturací příslušných mozkových struktur. Někteří odborníci uvádějí, že jednotlivé mozkové struktury (a s nimi spojené kognitivní funkce) dozrávají postupně, např. vývoj frontálního laloku končí až v době mladé dospělosti (25). U dítěte tedy může být přítomen deficit v konkrétní doméně (např. exekutivních funkcích), který se ale nemusí nutně projevit v raných životních obdobích čistě z toho důvodu, že tato konkrétní doména ještě není zcela vyvinuta, nebo proto, že dítě ještě nedisponuje schopnostmi, které by mu umožnily danou funkci manifestovat (26).

Důležitost vývojových trajektorií

Jakým způsobem je tedy možné hodnotit psychomotorický vývoj způsobem, který je nejvíce spolehlivý? Mnozí experti v oblasti dětské neuropsychologie podtrhují důležitost sledování vývojových trajektorií (26). Při konstrukci vývojové trajektorie je psychomotorický vývoj dítěte hodnocen ve více vývojových obdobích (např. ve dvou, pěti a sedmi letech) a na základě těchto dat je následně sestavena vývojová křivka, která mapuje vývoj v jednotlivých doménách. S pomocí vývojových křivek je možné popsat aktuální fenotyp daného deficitu (tedy jakým způsobem se deficit projevuje), ale také kde má tento deficit svůj počátek. Vývojové křivky mají také své klinické využití. Pokud je psychomotorický vývoj konkrétního dítěte sledován kontinuálně a v pravidelných intervalech, je možné zaznamenat regresi či stagnaci vývoje, ale také s určitou přesností predikovat, jakým směrem bude vývoj pokračovat v budoucnosti. Sledování vývojové křivky umožňuje i třetí vydání Vývojové škály Bayleyové (17). Pokud je psychomotorický vývoj konkrétního dítěte hodnocen ve více vývojových obdobích, je možné tato skóre zanást do grafu (v originálním britském manuálu známém jako growth chart).

Závěr

FGR představuje závažný stav v době těhotenství, který může mít negativní dopad na průběh těhotenství a vývoj plodu. Poslední výzkumy ukazují, že fetální FGR může mít negativní vliv na vývoj dítěte i z dlouhodobého hlediska.

Právě z tohoto důvodu bude nutné hodnotit psychomotorický vývoj těchto dětí. Nicméně, hodnocení psychomotorického vývoje není pouze o administraci vývojové škály. Opatrnosti je potřeba zejména z hlediska interpretace vý-

vojových škál a načasování vyšetření, a to nejen v klinickém kontextu, ale také v kontextu výzkumném. Z předchozích výzkumných studií vyplývá, že hodnocení vývoje pouze v jednom časovém bodě není zcela metodologicky sprá-

vé. Z tohoto důvodu někteří experti doporučují vytváření vývojových trajektorií, které umožňují popsat dynamiku vývoje dítěte. Tyto poznatky mohou být užitečné zejména z hlediska případných intervencí.

LITERATURA

1. Lackman F, Capewell V, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol*, 2001; 184(5): 946–953.
2. Spencer-Smith M, Spittle A, Lee K, et al. Bayley III cognitive and language scale in preterm children. *Pediatrics*, 2015; 135(5): 1258–1265.
3. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early and late onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*, 2014; 36: 99–105.
4. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: A Delphi approach. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016; 48(3): 333–339.
5. L'ubušký M, Machač Š. Prenatální dopplerometrie. *Lékařské listy*, 2003; 41: 11–13.
6. Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2014; 36: 854–856.
7. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: The multicenter prospective PORTO study. *Am J Obstet Gynecol*, 2013; 208(4): 290e1–290e6.
8. Vasak B, Koenen SV, Koster M, et al. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015; 45(2): 162–167.
9. Lees C, Marlow N, Arabin B, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: Cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013; 42(4): 400–408.
10. Baschat A, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, et al. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: Relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009; 33: 44–50.
11. Crispi F, Bijlens B, Figueras F. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation*, 2010; 121: 2427–2436.
12. Batalle D, Eixarch E, Figueras F, et al. Altered small-world topology of structural brain networks in infants with intrauterine growth restriction and its association with later neurodevelopmental outcome. *NeuroImage*, 2012; 60(2): 1352–1366.
13. Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM, et al. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: A systematic review. *Pediatrics*, 2015; 135(1): 126–141.
14. Egana-Ugrinovic G, Sanz-Cortez C, Figueras F, et al. Differences in cortical development assessed by fetal MRI in late-onset intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*, 2013; 290(2): 126e1–126e8.
15. Trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE) [online]. Londýn: Imperial College European partners. [cit. 26-6-2019]. Dostupné z: www.truffle-study.org
16. Lees C, Marlow N, Arabin B, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomized trial. *Lancet*, 2015; 385 (9983): 2162–2172.
17. Bayley, N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development (3rd ed.). Londýn: Pearson Clinical 2006: 266 s.
18. Gesell A, Amatruda CS. Developmental diagnosis (2nd ed.). New York: Hoeber 1947: 496 s.
19. Gelman, R. Domain specificity and variability in cognitive development. *Child Dev.*, 2000; 71(4): 854–856.
20. Fenson L, Bates E, Dale E, et al. Measuring variability in early childhood language: Don't shoot the messenger. *Child Dev*, 2000; 71: 323–328.
21. Marlow, N. Measuring neurodevelopmental outcome in neonatal trials: a continuing and increasing challenge. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 98, F554–F558.
22. Karmiloff-Smith A. Development itself is the key to understanding developmental disorders. *Trends Cogn Sci*, 1998; 2: 389–398.
23. Gao W, Lin W, Grewen K, et al. Functional connectivity of the infant human brain: plastic and modifiable. *Neuroscientist*, 2017; 23(2): 169–184.
24. Gillberg, C. The essence in child psychiatry: early symptomatic syndromes eliciting neurodevelopmental clinical examinations. *Res. Dev. Disabil*, 2010; 31: 1543–1551.
25. Zelazo D, Carlson S. Hot and cool executive function in childhood and adolescence: Development and plasticity. *Child Dev Perspect*, 2012; 6(4): 354–360.
26. Annaz D, Karmiloff-Smith, Michael T. The importance of tracing developmental trajectories for clinical child neuropsychology. In: Reed J, Warner-Rogers J. *Child neuropsychology: Concepts, Theory, and Practice*. Chichester: Wiley-Blackwell 2008: 7–19.