

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Přínos magnetické rezonance mozku k vyšetřovacímu procesu
u poruch autistického spektra

MUDr. Andrea Efremova

2021

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Lékařská psychologie a psychopatologie

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.

Školící pracoviště: Dětská psychiatrická klinika 2. LF UK a FN Motol

Školitel: prof. MUDr. Michal Hrdlička, CSc.

Konzultant: MUDr. Jiří Lisý, CSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

Abstrakt.....	4
Abstract.....	6
1 Úvod.....	8
2 Cíle práce a hypotézy.....	9
3 Soubor a metodika.....	10
4 Výsledky.....	12
4.1 Celkové hodnocení snímků MRI.....	12
4.2 Hodnocení vybraných nálezů na MRI vs. autistické psychopatologie.....	14
5 Diskuse.....	15
5.1 Corpus callosum.....	15
5.2 Nemyelinizované oblasti bílé hmoty mozku.....	16
5.3 Arachnoidální cysty.....	16
5.4 Ostatní cysty.....	17
5.5 Gliózy bílé hmoty mozku.....	17
5.6 Mega cisterna magna.....	17
6 Závěr.....	18
7 Použitá literatura.....	20
Seznam publikací doktoranda.....	23

Abstrakt

Cíl. Cílem této práce bylo prozkoumat a porovnat výskyt abnormalit mozku identifikovaných pomocí magnetické rezonance (MRI) u dětí s potvrzenou diagnózou poruchy autistického spektra (PAS) a dětí bez této diagnózy. Z hlediska psychopatologického bylo cílem vyhodnotit vztah nálezů MRI a závažnosti autistické symptomatologie.

Metodika. Výzkum byl založen na retrospektivní analýze souboru pacientů Dětské psychiatrické kliniky 2. LF UK a FN Motol, kteří absolvovali v letech 1998–2015 diagnostický pobyt pro podezření na PAS a současně u nich byla provedena MRI mozku. Ke klinické diagnóze PAS byla užitá Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize. V letech 1998–1999 bylo zhodnocení stavu podpořeno škálou Childhood Autism Rating Scale. Od roku 2000 se využíval ke zhodnocení stavu dotazník Autism Diagnostic Interview – Revised 3. verze a dále od roku 2012 se k diagnostice přidal nástroj Autism Diagnostic Observation Schedule – Generic. V letech 1998–2015 bylo diagnostikováno 489 dětí s pervazivní vývojovou poruchou (404 chlapců, 85 dívek). Průměrný věk ve skupině byl $8,0 \pm 4,2$ roku (rozmezí 1,7–26,0 let). Kontrolní skupina byla utvořena z dětí, u nichž byla diagnóza PAS vyloučena, a zahrnovala 45 dětí (36 chlapců, 9 dívek; průměrný věk $7,0 \pm 2,4$ roku, rozmezí 3,1–12,7 let).

Výsledky. Abnormality mozku na MRI byly častější u autistů (45,4 %) ve srovnání s kontrolní skupinou (31,8 %), ale rozdíl byl významný pouze na úrovni trendu ($p = 0,085$). Hypoplazie corpus callosum byla v autistické skupině významně častější než v kontrolní skupině (13,7 % vs. 0 %; $p = 0,009$). Oproti tomu nemyelinizované oblasti bílé hmoty mozkové byly významně častější u kontrol (31,8 % vs. 17,3 %; $p = 0,018$). Rozdíly v ostatních parametrech byly nevýznamné. V autistické skupině nebyla nalezena statisticky signifikantní korelace mezi sledovanými parametry na MRI a autistickou psychopatií. Korelace mezi kategorií ostatních cyst a repetitivním chováním byla významná pouze na úrovni trendu ($p = 0,054$). Gliózy mozkové tkáně byly významně častější u autistických dětí s mentální retardací než u dětí bez mentální retardace (14,1 % vs. 7,4 %; $p = 0,028$). Nemyelinizované oblasti v mozku byly významně častější u dětí s autistickou regresí než u dětí bez autistické regrese (29,9 % vs. 15,7 %; $p = 0,008$). Mentální retardace byla významně častější u dětí s autistickou regresí než u dětí bez regrese (73,2 % vs. 52,5 %; $p = 0,002$).

Závěr. Korelace nálezů MRI s autistickou psychopatií nepřinesla statisticky významné výsledky. Navzdory tomu výskyt hypoplazie corpus callosum na snímcích rutinní MRI představuje potenciální biomarker při podezření na PAS.

Abstract

Aim. The aim of the present work is to examine and compare brain abnormalities found on magnetic resonance imaging (MRI) in children diagnosed with autism spectrum disorders (ASD) and in children without this diagnosis. In terms of psychopathology, the aim is to evaluate a possible relationship between the MRI findings and the severity of autistic symptomatology.

Methods. The research study is based on a retrospective analysis of a sample of patients who attended a diagnostic examination focused on ASD and at the same time underwent brain MRI at the Department of Child Psychiatry of the Second Faculty of Medicine at Charles University and University Hospital Motol between the years 1998 and 2015. For clinical diagnosis of ASD, the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10), was used. Between 1998 and 1999, the assessment of patients was supported by the Childhood Autism Rating Scale. Starting in 2000, the third version of the Autism Diagnostic Interview – Revised was used for assessments; and from 2012 onwards, the Autism Diagnostic Observation Schedule – Generic was added to the diagnostic procedures. From 1998 to 2015, a total of 489 children were diagnosed with pervasive developmental disorder (404 boys, 85 girls). The mean age in the group was 8.0 ± 4.2 years (range 1.7–26.0 years). The control group consisted of patients in whom an ASD diagnosis was ruled out and included 45 children (36 boys, 9 girls; mean age 7.0 ± 2.4 years, range 3.1–12.7 years).

Results. Brain abnormalities on MRI were more common in autistic children (45.4 %) compared with the control group (31.8 %), but the difference was significant only at trend level ($p = 0.085$). Corpus callosum hypoplasia was significantly more common in the autistic group compared with the control group (13.7 % vs. 0 %; $p = 0.009$). On the other hand, nonmyelinated areas of white matter were significantly more common in controls (31.8 % vs. 17.3 %; $p = 0.018$). Differences in other parameters were not significant. The group of autistic children did not manifest a statistically significant correlation between the parameters examined on MRI and autistic psychopathology. A correlation between the category of other cysts and repetitive behavior was significant only at trend level ($p = 0.054$). Gliosis of the brain was significantly more frequent in autistic children with mental retardation than in children without mental retardation (14.1 % vs. 7.4 %; $p = 0.028$). Nonmyelinated areas in the brain were significantly more frequent in autistic children with autistic regression than in

children without autistic regression (29.9 % vs. 15.7 %; $p = 0.008$). Mental retardation was significantly more frequent in autistic children with autistic regression than in children without regression (73.2 % vs. 52.5 %; $p = 0.002$).

Conclusion. The study did not reveal a statistically significant correlation of brain abnormalities on MRI with autistic psychopathology. Despite this, corpus callosum hypoplasia found on routine MRI could be a possible biomarker in suspected ASD.

1 Úvod

Ačkoli je PAS diagnostikována na základě přítomnosti klinické psychopatologie, předpokládá se, že toto onemocnění se pojí s abnormalitami v anatomii, funkčnosti a konektivitě mozku. V současné době mnoho vědeckých týmů hledá objektivní biologické markery autismu, přičemž největší skupina výzkumníků hledá biomarkery pomocí technologií, jako je magnetická rezonance mozku (MRI). Je obecně známo, že vývoj mozku u jedinců s PAS je atypický. Výzkum autistického mozku pomocí MRI zaznamenal v posledních desetiletích signifikantní pokrok.

Výzkumné studie zaměřené na odhalení klíčových biomarkerů vývoje mozku u autistických dětí uvádějí následující poznatky:

- (1) hyperexpanze kortikální povrchové plochy ve věku přibližně 6 až 12 měsíců a nadměrný růst mozku mezi 12 a 24 měsíci;
- (2) zvýšené množství extraaxiální mozkomíšní tekutiny (tj. mozkomíšní tekutina v subarachnoidálním prostoru obklopující kortikální povrch mozku) do věku 3 let;
- (3) corpus callosum odráží dynamický proces vývoje mozku, přičemž je zvětšen v prvním roce života, normalizován ve věku 2 let a zmenšen po třetím roce života;
- (4) funkční konektivita mozku v klidovém stavu celého mozku při vyšetření v 6 měsících předpovídá diagnostický výsledek ve 24 měsících.

Výše popsané markery abnormálního vývoje autistického mozku vycházejí z výsledků výzkumných studií. V oblasti rutinního MRI je však situace odlišná. Rutinní MRI mozku není významnými organizacemi, jako jsou Americká akademie dětské a adolescentní psychiatrie (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; Volkmar et al., 2014) nebo Národní institut pro excelenci ve zdraví a péči (National Institute for Health and Care Excellence; NICE, 2011), doporučována jako součást diagnostiky autismu. Americká kolej lékařské genetiky (American College of Medical Genetics) navrhuje klinicky využívat MRI u pacientů s PAS, u kterých došlo k vývojovému regresu a/nebo mikrocefalii (Schaefer, 2013). V České republice ale některé nemocnice, včetně Fakultní nemocnice Motol, rutinní MRI mozku v rámci diagnostiky autismu provádějí.

O užitečnosti rutinně prováděné MRI mozku není známo mnoho. Existuje jen málo výzkumných studií, které se zabývají přínosem rutinní MRI mozku. Identifikovali jsme pouze

sedm studií, a to s 33, 55, 70, 70, 85, 117 a 782 dětmi. Dvě studie ze sedmi jsou metodologicky handicapovány tím, že některé z dětí byly vyšetřeny pomocí počítačové tomografie, zatímco ostatní byly vyšetřeny pomocí MRI; obě studie nicméně hlásily negativní výsledky (Kosinovsky B. et al., 2005; Shevell M. I. et al., 2001).

Tab. 1 Přehled studií hodnotících výtěžek rutinní MRI mozku

Název studie	Velikost souboru	Počet abnormalit	%
Shevell M. I. et al. (2001)	33	0	0 %
Kosinovsky B. et al. (2005)	70	0	0 %
Challman T. D. et al. (2003)	70	17	24,0 %
Battaglia A. a Carey J. C. (2006)	85	2	2,4 %
Ming X. et al. (2016)	55	8	14,6 %
Zeglam A. M. et al. (2014)	782	26	3,3 %
Rochat M. J. et al. (2020)	117	64	55,0 %

Cílem předloženého výzkumu je posoudit výtěžnost rutinního MRI mozku při diagnostice autismu prováděné na Dětské psychiatrické klinice uvedené nemocnice. V teoretickém úvodu předložená práce poskytuje přehled o současných poznatcích na poli MRI. Ve výzkumné části práce podává výsledky vlastního výzkumu za použití rutinní MRI a představuje zjištěné strukturální abnormality ve vztahu k autistické symptomatologii.

2 Cíle práce a hypotézy

Odborný zájem o poruchy autistického spektra (PAS) neustále roste, což se promítá na zvyšující se kvantitě a kvalitě vědeckého výzkumu. Poskytnutí MRI jakožto diagnostického nástroje pro včasnou detekci by se mohlo ukázat jako neocenitelné. Před uvedením MRI do klinické praxe je nutné kvalitně prozkoumat vývoj mozku u dětí s PAS. Důležité poznatky o autistickém mozku by mohlo být možné vytěžit i z rutinně prováděné MRI mozku v rámci diagnostického procesu u PAS. Tímto tématem se zabývá i předložený výzkum, který se zaměřuje na přínos MRI mozku k vyšetřovacímu procesu u PAS a těží z výsledků vyšetření provedených v rámci diagnostiky autismu na Dětské psychiatrické klinice Fakultní nemocnice Motol.

Cílem této práce je prozkoumat a porovnat výskyt abnormalit na MRI mozku u dětí s potvrzenou diagnózou PAS a dětí bez této diagnózy. Z hlediska psychopatologického je cílem vyhodnotit vztah nálezů MRI a závažnosti autistické symptomatologie.

Testované nulové hypotézy jsou následující:

- (1) Výskyt abnormalit na MRI u dětí s potvrzenou diagnózou PAS se neliší od dětí bez této diagnózy.
- (2) Abnormality na MRI u dětí s potvrzenou diagnózou PAS nemají vztah k autistické psychopatologii.

3 Soubor a metodika

Výzkum je založen na retrospektivní analýze souboru pacientů Dětské psychiatrické kliniky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, kteří absolvovali v letech 1998–2015 diagnostický pobyt pro podezření na PAS a současně u nich byla provedena MRI mozku. Jedná se o unikátní soubor několika set pacientů. Rodiče pacientů souhlasili v rámci vyšetření s provedením rutinní MRI mozku, přičemž většina vyšetření byla provedena v celkové anestezii. Studie byla schválena Etickou komisí FN Motol s referenčním číslem EK-124/17.

V letech 1998–2015 bylo diagnostikováno 489 dětí s pervazivní vývojovou poruchou (404 chlapců, 85 dívek). Průměrný věk ve skupině byl $8,0 \pm 4,2$ roku (rozmezí 1,7–26,0 let). Diagnózy byly založené na Mezinárodní klasifikaci nemocí, 10. revize (MKN-10), a zahrnovaly 314 pacientů s dětským autismem, 68 pacientů s atypickým autismem, 82 pacientů s Aspergerovým syndromem a 4 pacienty s jinou dezintegrační poruchou v dětství. U dvou pacientek byl diagnostikován Rettův syndrom, u 6 pacientů jiná pervazivní vývojová porucha a u 7 pacientů byla pervazivní vývojová porucha nespecifikována. Data o úrovni intelektu byla dostupná u 322 z 489 autistických pacientů (65,8 % autistické skupiny). U 189 z těchto 322 dětí (58,7 %) byla diagnostikována mentální retardace.

Kontrolní skupina byla utvořena z dětí, u nichž byla diagnóza PAS vyloučena, a sestává z 45 dětí (36 chlapců, 9 dívek; průměrný věk $7,0 \pm 2,4$ roku, rozmezí 3,1–12,7 let). Jejich diagnózy zahrnovaly specifické vývojové poruchy řeči a jazyka (15 případů), hyperkinetickou poruchu (13 případů), mentální retardaci (12 případů), jiné emocionální poruchy v dětství (5 případů),

abnormální vývoj osobnosti (3 případy) a kombinovanou tikovou poruchu vokální a mnohočetnou motorickou (1 případ). Několik pacientů trpělo kombinací diagnóz.

Mezi autistickou a kontrolní skupinou nebyly žádné významné rozdíly ve věku ($U = 11495,0$; $p = 0,619$) nebo pohlaví ($\chi^2 = 0,195$; $df = 1$; $p = 0,659$). Mentální retardace byla významně častější v autistické skupině než v kontrolní skupině (58,7 % vs. 27,3 %; $\chi^2 = 15,438$; $df = 1$; $p < 0,001$).

Ke klinické diagnóze PAS byla užitá Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize (MKN-10; 1992). Každý pacient byl vyšetřen zkušeným dětským psychiatrem. V letech 1998–1999 bylo zhodnocení stavu podpořeno škálou Childhood Autism Rating Scale (Schopler E. et al., 1980). Od roku 2000 se využíval ke zhodnocení stavu dotazník Autism Diagnostic Interview – Revised, 3. verze (ADI-R; Lord C. et al., 1994), a dále od roku 2012 se k diagnostice přidal nástroj Autism Diagnostic Observation Schedule – Generic (Lord C. et al., 2000), přičemž obě metody se užívají na uvedené klinice dodnes. Zhodnocení intelektu bylo provedeno za pomoci Gesellovy vývojové škály u mladších dětí a Stanford-Binetovým inteligenčním testem u starších dětí.

Výzkum byl prováděn v rámci mezioborové spolupráce s Klinikou zobrazovacích metod 2. LF UK a FN Motol. Snímky MRI byly získány za použití skeneru 1,5 Tesla Philips Gyroscan ACS 15NT a později 1,5 Tesla Philips Ingenia. Zobrazovací protokol sestával ze čtyř pulzních sekvencí: (1) T2 turbo spin echo (T2 TSE) v axiální rovině, (2) fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) v axiální rovině, (3) T1 inversion recovery turbo spin echo (T1 IR-TSE) v koronární rovině a (4) T1 spin echo (T1 SE) v sagitální rovině. Pořízené snímky mozku byly znovu hodnoceny a následně kategorizovány dle závažnosti patologie. Hodnocení snímků a kategorizaci nálezů provedl zkušený neuroradiolog (J. L.). V letech 1998–2002 hodnotil neuroradiolog snímky v tištěné podobě a počínaje rokem 2003 byla hodnocení prováděna na digitálních snímcích. Radiologická hodnocení patologií jsou rozdělena do tří kategorií: (1) normální, (2) benigní patologie (např. mega cisterna magna, gliové změny, arachnoidální cysty) a (3) závažná patologie (např. septooptická dysplazie, pilocytární astrocytom, kavernom, meziální temporální skleróza).

V rámci této studie byly znovu hodnoceny všechny digitální snímky. Snímky v tištěné podobě již nebyly k opětovnému hodnocení k dispozici, proto mohly být do současné studie transferovány pouze některé parametry (závažné patologie, gliové změny, arachnoidální cysty a ostatní cysty), kdysi vyhodnocené stejným radiologem (J. L.).

Sběrná matice dat, která byla sestavena pro účely tohoto výzkumu, zahrnovala: (1) hodnocení a kategorizaci snímků MRI, (2) hodnocení ADI-R, (3) přítomnost autistické regrese, (4) přítomnost mentální retardace a (5) úroveň intelektu.

4 Výsledky

4.1 Celkové hodnocení snímků MRI

Patologie mozku na MRI byly častější u autistů (45,4 %) ve srovnání s kontrolní skupinou (31,8 %), ale rozdíl byl významný pouze na úrovni trendu ($p = 0,085$). Ve skupině celkem 489 jedinců s PAS mělo 267 jedinců normální MRI mozku, 212 jedinců mělo benigní patologii a 10 jedinců mělo závažný nález na MRI. Ve skupině celkem 44 dětí bez diagnózy PAS mělo 30 dětí normální nález, 12 dětí benigní patologii a 2 děti závažnou patologii.

Tab. 2 Kategorie nálezů na MRI.

Nálezy MRI	Skupina PAS	Kontrolní skupina	Statistika
Normální	267 (54,6 %)	30 (68,7 %)	chi ² = 4,941; df = 2; p = 0,085
Benigní patologie	212 (43,4 %)	12 (27,3 %)	
Závažné patologie	10 (2,0 %)	2 (4,5 %)	
Celkově	489 (100 %)	44 (100 %)	

MRI, magnetická rezonance; PAS, porucha autistického spektra

Rozšířené Virchowovy–Robinovy prostory a nemyelinizované oblasti nejsou hodnoceny jako patologie, nýbrž jsou zahrnuty mezi normální nálezy. Mezi benigní patologie jsou řazeny mega cisterna magna, gliové změny, arachnoidální cysty a ostatní cysty (termín „ostatní cysty“ zahrnuje následující: epifýzové cysty, subependymální cysty v postranních komorách a foramen Monroi, cysty septum pellucidum, choroidální cysty a cystická encefalomalácie), hypoplazie corpus callosum, benigní tonsilární ektopie, periventrikulární atrofie, kortikální atrofie, atrofie optického nervu, atrofie cerebella, malrotace hipokampu, Chiariho malformace, deformity lebky a kapilární teleangiektázie. Mezi závažné patologie jsou řazeny septooptická dysplazie, pilocytární astrocytom, kavernom, meziální temporální skleróza a neurofibromatóza typu I.

Tab. 3 Časté nálezy na MRI.

Nálezy na MRI	Počet	PAS	Kontroly	Statistika	
				chi ² *	p
Glióza	533	56 (11,5 %)	2 (5,5 %)	1,986	0,159
Arachnoidální cysty	533	66 (13,5 %)	5 (11,4 %)	0,159	0,690
Ostatní cysty	533	17 (3,5 %)	2 (4,5 %)	0,134	0,714
Nemyelinizované oblasti bílé hmoty	467	73 (17,3 %)	14 (31,8 %)	5,574	0,018
Hypoplazie corpus callosum	467	58 (13,7 %)	0 (0 %)	6,889	0,009
Mega cisterna magna	467	32 (7,6 %)	1 (2,3 %)	1,700	0,192

MRI, magnetická rezonance; PAS, porucha autistického spektra; *df = 1

Nejčastější nález ve studijním souboru v rámci mozkových patologií je hypoplazie corpus callosum (CC). Hypoplazie CC byla výrazně častější u jedinců s PAS ve srovnání s kontrolní skupinou (13,7 % vs. 0 %; $p = 0,009$). Častý byl i výskyt nemyelinizovaných oblastí bílé hmoty mozkové v obou skupinách, ale tento nález byl významně častější u kontrol (31,8 % vs. 17,3 %; $p = 0,018$). Arachnoidální cysty byly ve srovnání s kontrolní skupinou častěji pozorovány u PAS, zatímco jiné cysty byly nalezeny častěji u kontrol než ve skupině PAS; ačkoli ani jeden z těchto rozdílů nebyl významný. Rozdíly v jiných proměnných rovněž nebyly významné. Nález mega cisterna magna byl častější u autistické skupiny než u skupiny kontrolní, taktéž bez statistické významnosti (7,6 % vs. 2,3 %; $p = 0,192$).

Tab. 4 Vzácné nálezy na MRI.

Nálezy na MRI	PAS		Kontroly	
	Počet	% ve skupině	Počet	% ve skupině
Benigní tonsilární ektopie	4	0,8	0	0
Periventrikulární atrofie	4	0,8	0	0
Kortikální atrofie	3	0,6	0	0
Atrofie optického nervu	3	0,6	0	0
Deformity lebky	3	0,6	0	0
Atrofie očních bulbů	2	0,4	0	0
Kavernom	2	0,4	0	0
Septooptická dysplazie	2	0,4	0	0
Kapilární teleangiektázie	2	0,4	0	0
Cerebelární atrofie	1	0,2	1	2,2
Chiariho malformace	1	0,2	1	2,2
Hipokampální malrotace	1	0,2	0	0
Meziální temporální skleróza	1	0,2	1	2,2
Neurofibromatóza typu I	1	0,2	0	0
Pilocytární astrocytom	1	0,2	0	0

MRI, magnetická rezonance; PAS, porucha autistického spektra

4.2 Hodnocení vybraných nálezů na MRI vs. autistické psychopatologie

Do hodnocení vztahu nálezů na MRI k autistické psychopatologii byly zavzaty následující nálezy: gliózy, arachnoidální cysty, ostatní cysty, nemyelinizované oblasti bílé hmoty, hypoplazie CC a mega cisterna magna. V autistické skupině nebyla nalezena statisticky signifikantní korelace mezi sledovanými parametry na MRI a autistickou psychopatií. Korelace mezi jinými cystami a repetitivním chováním byla významná pouze na úrovni trendu ($p = 0,054$). Co se týče vztahu nálezů na MRI k dalším psychopatologiím, gliové změny mozku byly významně častější u autistických dětí s mentální retardací oproti dětem bez mentální retardace (14,1 % vs. 7,4 %; $\chi^2 = 4,810$; $df = 1$; $p = 0,028$). Nemyelinizované oblasti mozku byly významně častější u autistických dětí s autistickou regresí oproti dětem bez regrese (29,9 % vs. 15,7 %; $\chi^2 = 6,938$; $df = 1$; $p = 0,008$). Mentální retardace byla významně častější u dětí s autistickou regresí oproti dětem bez regrese (73,2 % vs. 52,5 %; $\chi^2 = 9,893$; $df = 1$; $p = 0,002$).

5 Diskuse

Provedená studie ukázala, že frekvence abnormalit na MRI byla vyšší v autistické skupině ve srovnání s kontrolní skupinou (45 % vs. 32 %). Abychom porozuměli, proč výsledek nedosáhl statistické významnosti, musíme si uvědomit, že kontrolní skupina nebyla skupinou plně zdravých dětí. Kontrolní skupina nezahrnovala děti bez psychiatrické diagnózy, nýbrž šlo o děti, které byly do naší nemocnice odeslány k diagnostickému vyšetření s podezřením na autismus a u kterých byla diagnóza PAS vyloučena, byly však stanoveny jiné psychiatrické diagnózy. Můžeme proto předpokládat, že v takto sestavené kontrolní skupině se mozkové abnormality vyskytují ve vyšší frekvenci než u skutečně zdravých dětí. Toto bylo první omezení předložené studie. Druhá limitace byla, že kontrolní skupina byla mnohem menší než autistická skupina. Nicméně u retrospektivní studie neexistuje žádný jiný způsob, jak vytvořit kontrolní skupinu jinak než z těch dětí, u kterých byl autismus vyloučen. Výhodou retrospektivního přístupu této studie bylo, že se podařilo pokrýt dlouhé období trvající 18 let se stovkami pacientů, a tak získat jeden z největších vzorků mezi publikovanými pracemi o výnosu rutinní MRI u autismu. Navíc se zdá, že tato studie je jediná, která pracuje s kontrolní skupinou.

Frekvence abnormálních nálezů na MRI (45 %) byla jedna z nejvyšších mezi již publikovanými studii týkajícími se abnormalit na MRI. Nejvyšší frekvenci zaznamenala studie týmu Rochat M. J. et al. (2020) s výskytem 55 % abnormalit mozku na MRI. S větším odstupem následovaly studie týmu Challman T. D. et al. s 24 % abnormalit na MRI a dále Ming X. et al. (2016) s 14,6 % abnormalit, ačkoliv definice „abnormality“ se mezi studii lišila. V naší studii byly mírné patologické změny, včetně vrozených variací, pozorovány u 43,4 % pacientů, přičemž závažné patologické stavy byly identifikovány u 2 % pacientů.

5.1 Corpus callosum

Nejdůležitější zjištění předložené studie je to, že hypoplazie corpus callosum (CC) byla podstatně běžnější u jedinců s PAS než u kontrolní skupiny (13,7 % vs. 0 %). Získaná data ukázala, že hypoplazie CC je nález specifický pro skupinu PAS, s nulovou frekvencí v kontrolní skupině. Během rutinního skenování MRI může tento nález představovat varovný signál podporující podezření na autismus.

Corpus callosum je jedna z prvních mozkových struktur, u které byly při zobrazovacích studiích lidí s autismem pozorovány abnormality (Stanfield A. C. et al., 2008; Chen R. et al., 2011). Ačkoliv hypoplazie CC představuje varovný signál při podezření na autismus, z psychopatologického hlediska se nelze domnívat, že hypoplazie CC je strukturou odpovědnou za autistické chování. Hypoplazie CC bude spíše odrážet globální změny mozku. Skutečnost, že v naší studii nekorelovala zjištěná hypoplazie CC s psychopatií, znamená, že jde spíše o „trait marker“ než „state marker“.

5.2 Nemyelinizované oblasti bílé hmoty mozku

V souvislosti s poruchou vývoje myelinu je i v předložené studii častý nález nemyelinizovaných oblastí mozku, jak u autistické skupiny (17,3 %), tak u kontrolní skupiny (31,8 %). Obecně platí, že stupeň myelinizace velmi úzce souvisí s funkčním vývojem dítěte (Osborn A. G. et al., 2004). Z toho lze usuzovat, že děti v kontrolní skupině s narušenou myelinizací nepřekonalý vývojové milníky a mohou manifestovat v určitém věkovém období chování, které lze v jednotlivých psychopatologických projevech přisuzovat autistickým rysům, nikoliv však do té míry, aby byly hodnoceny jako PAS.

V předložené studii byly nemyelinizované oblasti mozku významně častější u autistických dětí s autistickou regresí než u dětí bez autistické regrese (29,9 % vs. 15,7 %; $p = 0,008$). Také stojí za zmínku, že ve studii byla identifikována asociace mentální retardace s autistickou regresí.

5.3 Arachnoidální cysty

Arachnoidální cysta je přesně ohraničená cystická kolekce likvoru, která vzniká na podkladě zdvojení arachnoidální vrstvy kongenitálního původu. Je často náhodným nálezem při vyšetření MRI a vyznačuje se pestrými klinickými symptomatologiemi. V uvedené studii byly arachnoidální cysty mezi nálezy s nevýznamně vyššími frekvencemi v autistické skupině oproti skupině kontrolní (13,5 % vs. 11,4 %); jejich frekvence byla také vyšší než v EU populaci zdravých dětí. V literatuře se popisuje 4% prevalence arachnoidálních cyst u dospělých (Al-Holou W. N. et al., 2013) a 1–3% prevalence u dětí (Candela S. et al., 2015).

Toto zjištění by mohlo být spojeno s neurovývojovou podstatou autismu (Hrdlička M. a Dudová I., 2013).

5.4 Ostatní cysty

Pojem „ostatní cysty“ ve stávající studii zahrnuje následující: epifýzové cysty, subependymální cysty v postranních komorách a foramen Monroi, cysty septum pellucidum, choroidální cysty a cystická encefalomalácie. Obecně může rozdíl mezi různými cystami naznačovat, že anatomické umístění a rozsah cyst určují, jaký budou mít vliv na neurovývoj. Na základě výsledků naší studie byla identifikována korelace mezi jinými cystami a opakujícím se chováním, která byla významná pouze na úrovni trendu.

5.5 Gliózy bílé hmoty mozku

Gliové změny jako takové nejsou onemocněním, nýbrž výsledkem reparačního mechanismu, jehož spuštění je zapříčiněno časným poškozením mozku, například hypoxií nebo zánětem. Lokalizace a míra závažnosti poškození následně odpovídá za výsledný fyzický a psychický stav jedince. Dle výsledků naší studie byly gliózy bílé hmoty mozkové častější u skupiny s PAS než u kontrolní skupiny, ale bez statistické významnosti (11,5 % vs. 5,5 %; $p = 0,159$), a zároveň bylo zjištěno, že gliové změny mozku se vyskytují častěji u autistických dětí s mentální retardací oproti dětem bez mentální retardace.

5.6 Mega cisterna magna

Cisterna magna je prostor mezi dolním okrajem vermis cerebellum a zadním okrajem foramen magnum, přičemž jde o otvor v subarachnoidální dutině mozku. V předložené studii byl nález mega cisterna magna častější u autistické skupiny než u skupiny kontrolní, bez statistické významnosti (7,6 % vs. 2,3 %; $p = 0,192$).

6 Závěr

Předložená disertační práce se zabývala přínosem magnetické rezonance (MRI) mozku k vyšetřovacímu procesu u poruch autistického spektra (PAS). Celkový význam této studie je soustředěn na hodnotu rutinně prováděné MRI mozku v rámci diagnostického procesu. Autoři studie věří, že přínos odvedené práce v klinické sféře je udán identifikací případů se závažnou patologií na MRI (septooptická dysplazie, meziální temporální skleróza, neurofibromatóza typu I), a zejména pak případů zahrnujících mozkové expanze (dva kavernomy, jeden pilocytární astrocytom). Výtěžnost z výzkumného hlediska pro hledání vhodného diagnostického nástroje pomocí MRI je udána identifikací hypoplazie corpus callosum u části případů z autistické skupiny. Celkově hodnota klinická a výzkumná poskytuje silné důkazy nasvědčující tomu, že MRI mozku v rámci diagnostiky autismu poskytuje cenné informace a hraje ve vyšetřovacím procesu nezastupitelnou roli.

Hodnocení testovaných nulových hypotéz:

(1) ZAMÍTNUTÁ je hypotéza, že výskyt abnormalit na MRI u dětí s potvrzenou diagnózou PAS se neliší od dětí bez této diagnózy.

Studie prokázala, že frekvence abnormalit zjištěných při rutinním skenování MRI byla vyšší u autistických dětí než u kontrol s významností na úrovni trendu. Klíčovým zjištěním této výzkumné práce byl však významně čtenější nálezy hypoplazie corpus callosum u autistické skupiny v 13,7 % případů oproti 0 % v kontrolní skupině, a tudíž patologický vývoj corpus callosum lze nominovat na jeden z možných biomarkerů při podezření na PAS. Autoři studie věří, že výskyt hypoplazie corpus callosum by, vzhledem k nulovému výskytu v kontrolní skupině, mohl představovat varovný signál na podezření na autismus. Klinická aplikace neurozobrazovacích přístupů však zůstává závislá na validaci v klinickém prostředí, pro které jsou vyžadovány velké a nezávislé výzkumné soubory získané jak v klinickém prostředí, tak v reálném světě. Pokud bude validace úspěšná, mohou se tyto nové přístupy jednoho dne stát neocenitelné při diagnostice, léčbě a charakterizaci PAS.

(2) NEZAMÍTNUTÁ zůstává hypotéza, že abnormality na MRI u dětí s potvrzenou diagnózou PAS nemají vztah k autistické psychopatologii.

Provedená výzkumná studie neodhalila statisticky významnou korelaci mozkových abnormalit na MRI s autistickou psychopatologií. Moderní neurozobrazovací metoda pomocí MRI je vynikající diagnostický nástroj, který v rámci studie dovolil identifikovat často

přidružené abnormality mozku u autismu. Nicméně korelace nálezů na MRI s autistickou symptomatologií nepřinesla významný výtěžek a interpretace těchto negativních výsledků je vzhledem k obrovské fenotypové heterogenitě PAS problematická. Většina z nalezených abnormalit je považována za známky dysgeneze mozku, avšak jejich role v psychopatologii autismu vyžaduje další zkoumání.

V současné době se diagnostika spoléhá na klinický obraz PAS za použití diagnostických příruček ke klinickému rozhovoru (Autism Diagnostic Interview – Revised, ADI-R) a klinickému pozorování (Autism Diagnostic Observation Schedule, ADOS). Tyto diagnostické nástroje jsou v průběhu vyšetření velmi užitečné a spolehlivé, nicméně neřeší neurobiologickou podstatu onemocnění. Aby bylo možné odhalit PAS v co nejranější fázi, určit prognózu a zahájit včasnou intervenci, jsou naléhavě potřebné validované biomarkery. V souladu s tím se zdá, že úloha neurozobrazovacích metod ve výzkumu autistického mozku se v současné době přesouvá z vědeckého do klinického prostředí. Předložená práce popsala, že hypoplazie corpus callosum by mohl být jeden z možných biomarkerů při podezření na PAS.

7 Použitá literatura

- Al-Holou, W. N., Terman, S., Kilburg, C., Garton, H. J., Muraszko, K. M., & Maher, C. O. (2013). Prevalence and natural history of arachnoid cysts in adults. *Journal of Neurosurgery*, *118*(2), 222–231. <https://doi.org/10.3171/2012.10.JNS12548>
- Candela, S., Puerta, P., Alamar, M., Barcik, U., Guillén, A., Muchart, J., García-Fructuoso, G., & Ferrer-Rodríguez, E. (2015). Epidemiología y clasificación de los quistes aracnoideos en niños [Epidemiology and classification of arachnoid cysts in children]. *Neurocirugía*, *26*(5), 234–240. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2015.02.007>
- Battaglia, A., & Carey, J. C. (2006). Etiologic yield of autistic spectrum disorders: A prospective study. *American Journal of Medical Genetics: Part C, Seminars in Medical Genetics*, *142C*(1), 3–7. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30076>
- Challman, T. D., Barbaresi, W. J., Katusic, S. K., & Weaver, A. (2003). The yield of the medical evaluation of children with pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *33*(2), 187–192. <https://doi.org/10.1023/a:1022995611730>
- Chen, R., Jiao, Y., & Herskovits, E. H. (2011). Structural MRI in autism spectrum disorder. *Pediatric Research*, *69*(5, Pt. 2), 63R–68R. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318212c2b3>
- Chrastina, J., Novák, Z., Říha, I., Jančálek, R., Shaqbua, M., & Ghallab, K. (2010). Raritní multiplicita život ohrožujících expanzivních procesů. *Neurologie pro praxi*, *11*(3), 196–199.
- Hrdlicka, M., & Dudova, I. (2013). Controversies in autism: Is a broader model of social disorders needed? *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, *7*, 9.
- Kosinovsky, B., Hermon, S., Yoran-Hegesh, R., Golomb, A., Senecky, Y., Goez, H., & Kramer, U. (2005). The yield of laboratory investigations in children with infantile autism. *Journal of Neural Transmission*, *112*(4), 587–596. <https://doi.org/10.1007/s00702-004-0198-8>
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E. H., Jr., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., Pickles, A., & Rutter, M. (2000). The autism diagnostic observation schedule-generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum

- of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(3), 205–223. <https://doi.org/10.1023/A:1005592401947>
- Lord, C., Rutter, M., & Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24(5), 659–685. <https://doi.org/10.1007/BF02172145>
- Ming, X., O'Connor, M., Bandari, S., He, W., & Brewer, G. (2016). The utility of MRI in children with autism spectrum disorder. *Autism Open Access*, 6(1), 1–4. <http://dx.doi.org/10.4172/2165-7890.1000164>
- NICE [National Institute for Health and Care Excellence]. (2011). Autism spectrum disorder in under 19s: Recognition, referral and diagnosis. London: NICE.
- Osborn, A. G., Salzman, K. L., & Jhaveri, M. D. (2004). *Diagnostic imaging: Brain*. Amirsys.
- Rochat, M. J., Distefano, G., Maffei, M., Toni, F., Posar, A., Scaduto, M. C., Resca, F., Cameli, C., Bacchelli, E., Maestrini, E., & Visconti, P. (2020). Brain magnetic resonance findings in 117 children with autism spectrum disorder under 5 years old. *Brain Sciences*, 10(10), 741. <https://doi.org/10.3390/brainsci10100741>
- Schaefer, G. B., & Mendelsohn, N. J. (2013). Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genetics in Medicine*, 15(5), 399–407. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.32>
- Schopler, E., Reichler, R. J., DeVellis, R. F., & Daly, K. (1980). Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 10(1), 91–103. <https://doi.org/10.1007/BF02408436>
- Shevell, M. I., Majnemer, A., Rosenbaum, P., & Abrahamowicz, M. (2001). Etiologic yield of autistic spectrum disorders: A prospective study. *Journal of Child Neurology*, 16(7), 509–512. <https://doi.org/10.1177/088307380101600710>
- Stanfield, A. C., McIntosh, A. M., Spencer, M. D., Philip, R., Gaur, S., & Lawrie, S. M. (2008). Towards a neuroanatomy of autism: A systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *European Psychiatry*, 23(4), 289–299. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.05.006>

- Volkmar, F. R., Siegel, M., Woodbury-Smith, M., King, B., McCracken, J., & State, M. (2014). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53(2), 237–257. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.10.013>
- WHO [World Health Organization]. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. WHO.
- Zeglam, A. M., Al-Ogab, M. F., & Al-Shaftey, T. (2015). MRI or not to MRI! Should brain MRI be a routine investigation in children with autistic spectrum disorders? *Acta Neurologica Belgica*, 115(3), 351–354. <https://doi.org/10.1007/s13760-014-0384-x>

Seznam publikací doktoranda

Publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace

Lisy, J., Efremova, A., & Hrdlicka, M. (2019). The yield of structural magnetic resonance imaging in autism spectrum disorders. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czech Republic*, 163(4), 374–378. <https://doi.org/10.5507/bp.2018.074>. **IF=1,245**.

Efremova, A., Lisy, J., & Hrdlicka, M. (2021). The relationship between brain abnormalities and autistic psychopathology in pervasive developmental disorders. *Journal of Applied Biomedicine*, 19(2), 96. <https://doi.org/10.32725/jab.2021.009>. **IF=1,797**.