

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Lékařská psychologie a psychopatologie



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Andrea Efremova

Přínos magnetické rezonance mozku k vyšetřovacímu procesu u poruch autistického spektra

*Contribution of brain magnetic resonance imaging to the diagnosis of autism spectrum
disorders*

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Michal Hrdlička, CSc.

Konzultant: MUDr. Jiří Lisý, CSc.

Praha, 2021

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 30.07.2021

ANDREA EFREMOVA

Podpis

Identifikační záznam:

EFREMOVA, Andrea. *Přínos magnetické rezonance mozku k vyšetřovacímu procesu u poruch autistického spektra. [Contribution of brain magnetic resonance imaging to the diagnosis of autism spectrum disorders]*. Praha, 2021. 146 stran. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta.

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 užita 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 psychopatologií.

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.

Klíčová slova

Poruchy autistického spektra, MRI, Mozek, Corpus callosum, Psychopatie

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.

Keywords

Autism spectrum disorders, MRI, Brain, Corpus callosum, Psychopathology

Obsah

Úvod.....	10
1 Poruchy autistického spektra.....	13
1.1 Historie a vývoj klasifikačních systémů.....	13
1.2 Epidemiologie a etiopatogeneze.....	30
1.2.1 Epidemiologie.....	30
1.2.2 Genetické vlivy.....	32
1.2.3 Genetické rozdíly dívky vs. chlapci.....	37
1.2.4 Vlivy prostředí.....	38
1.3 Klinický obraz.....	40
1.3.1 Sociální komunikace a interakce.....	40
1.3.2 Omezené, repetitivní a stereotypní vzorce chování, zájmů a činností.....	47
1.4 Diagnostika.....	51
1.5 Komorbidity.....	57
1.6 Terapie.....	64
2 Neurozobrazovací metody.....	65
2.1 Strukturální magnetická rezonance.....	66
2.1.1 Časný nadměrný růst mozku.....	68
2.1.2 Abnormální zrání subkortikálních struktur.....	72
2.1.3 Cerebellum.....	73
2.1.4 Corpus callosum.....	75
2.1.5 Zvýšený objem extraaxiální mozkomíšní tekutiny.....	76
2.2 Funkční magnetická rezonance.....	77
2.3 DTI.....	79
3 Výtěžek rutinní magnetické rezonance mozku v rámci diagnostiky PAS.....	84
4 Výzkumná část.....	92
4.1 Cíl práce.....	92
4.2 Soubor a metodika.....	93
4.2.1 Soubor.....	93
4.2.2 Metodika.....	94
4.3 Statistické zpracování.....	97
4.4 Výsledky.....	98
4.4.1 Celkové hodnocení snímků MRI.....	98
4.4.2 Časté abnormality.....	99
4.4.3 Vzácné nálezy.....	99
4.4.4 Hodnocení vybraných nálezů na MRI vs. autistické psychopatologie.....	100

4.5	Diskuse	102
4.5.1	Corpus callosum	103
4.5.2	Nemyelinizované oblasti bílé hmoty mozku	109
4.5.3	Arachnoidální cysty	111
4.5.4	Ostatní cysty	113
4.5.5	Gliózy bílé hmoty mozku	114
4.5.6	Mega cisterna magna	115
4.5.7	Méně časté nálezy	115
	Závěr	119
	Reference	121

Úvod

Porucha autistického spektra (PAS) je komplexní celoživotní onemocnění, které postihuje 1 z 54 dětí (Baio J. et al., 2018), čímž se zařazuje mezi nejčastější neuropsychiatrické poruchy vůbec. Uvádí se, že PAS je častější u chlapců než u dívek v poměru 3 : 1 (Demily C. et al., 2017; Tartaglia N. R. et al., 2017; Loomes R. et al., 2017). Ačkoli tato nerovnováha pohlaví zůstává předmětem debaty, předpokládá se, že podstatnou roli hraje genetická a/nebo pohlavně podmíněná hormonální patogeneze (Werling D. M., 2016), a tím pádem různé biologické vlastnosti odlišující ženy od mužů s PAS (Lai M. C. et al., 2015a; 2015b). Specifické rozdíly mezi oběma pohlavími v profilu klinických příznaků PAS v kombinaci s vývojem strategií zvládnání mohou bránit detekování PAS u žen a přispívat ke zvýšené prevalenci PAS u mužů.

Genetická výbava jedince hraje v etiopatogenezi PAS nezastupitelnou roli. S autismem souvisí několik již známých genetických změn, ale zatím neexistuje nic jako „gen autismu“, což znamená, že žádný gen není důsledně mutován u každého člověka s autismem. Lze se domnívat, že za autismem stojí nepříznivá kombinace variant několika genů, z nichž každá o sobě má pouze menší fenotypový vliv. Genetická výbava však nezodpovídá za všechna rizika vzniku autismu. Vystavení mateřským autoprotilátkám v děloze, expozice thalidomidu, expozice kyselině valproové, prodělání rubeoly, virové infekce, vyšší věk rodičů (Durkin M. S. et al., 2008; Agrawal S. et al., 2018; Wang C. et al., 2017), předčasné narození, perinatální asfyxie, nízká porodní hmotnost či postnatálně zánětlivé procesy centrální nervové soustavy (Fezer G. F. et al., 2017) mohou pracovat s genetickými faktory a způsobit autismus nebo zesílit jeho projevy.

Diagnostika PAS může být dlouhý a obtížný proces. Neurovývojová podstata, fenotypová heterogenita onemocnění a individuální odlišnosti v neurobiologii mozku zapříčiňují diagnostickou náročnost. Jednou z největších překážek včasné diagnostiky je nedostatek

specializovaných lékařů. Lékaři potřebují ke stanovení diagnózy značné klinické znalosti. Stanovení diagnózy může být navíc nákladné a časově náročné pro rodiny, které žijí daleko od odborného lékaře. Mimoto rodiny, které hledají diagnózu, mohou čekat dlouhou dobu, než se ke specializovanému vyšetření dostanou.

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. K výzkumu autistického mozku se využívá strukturální MRI (sMRI), funkční MRI (fMRI) a traktografie založená na difuzním tenzorovém zobrazování (DTI). Výzkum autistického mozku pomocí MRI zaznamenal v posledních desetiletích signifikantní pokrok. Počet studií na téma autismus se mezi lety 2000 až 2012 ztrojnásobil oproti období od roku 1940 do roku 1999 (Lai M. C. et al., 2014), přičemž dle recentní práce Bölte S. et al. (2016) bylo identifikováno pouze u pediatrické populace 114 výzkumných studií za použití sMRI.

Dle strukturálního zobrazení je PAS dynamické onemocnění s množstvím změn v regionálních i celomozkových objemech, které se vyvíjejí v průběhu času, od dětství až do dospělosti. Vzhledem k tomu, že vývoj mozku u PAS je nelineární a dynamický (Piven J. et al., 2017; Wolff J. J. et al., 2018; 2013; Swanson M. R., 2017), je potřeba prozkoumat patogenezi autistického mozku nejlépe od narození. Proto do popředí vstupují prospektivní studie, zaměřené na kojence s vysokým familiárním rizikem autismu (tj. mladší sourozenci již diagnostikovaných autistických jedinců), jejichž cílem je odhalit důležité poznatky o neurobiologii vývoje PAS, a otevřít tak velkou budoucnost jednak pro presymptomatickou detekci, jednak pro načasování a určení povahy včasné intervence.

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. Světové organizace rutinní MRI mozku jako součást diagnostických postupů zaměřených na autismus nedoporučují. V České republice ale některé nemocnice, včetně Fakultní nemocnice Motol, rutinní MRI mozku v rámci diagnostiky autismu provádějí. 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.

1 Poruchy autistického spektra

1.1 Historie a vývoj klasifikačních systémů

Za poslední více než půl století se porucha autistického spektra (PAS) změnila z úzce definovaného a vzácného onemocnění projevujícího se od dětství na dobře prozkoumanou psychiatrickou jednotku uznávanou jako poměrně běžnou a velmi heterogenní. Dramatický byl vývoj diagnostického manuálu jak Americkou psychiatrickou asociací (American Psychiatry Association, APA), která vytvořila Diagnostický a statistický manuál duševních poruch (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM), tak i Světovou zdravotnickou organizací (World Health Organization, WHO), která poskytuje Mezinárodní klasifikaci nemocí (MKN; International Classification of Diseases, ICD). Následující text se pokusí nastínit situaci vývoje autismu celosvětově, od prvních zmínek jednotlivců až do poslední příručky MKN-11, vydané v roce 2018. Vývoj dvou diagnostických příruček duševních poruch na sobě nebyl nikdy závislý, ale do jisté míry se prolínal v důležitých aspektech diagnostického kódování, a proto jejich popis není v textu striktně vzájemně oddělen do samostatných kapitol.

„Autismus“ je odvozen z řeckého slova „autós“, což znamená „já“. Švýcarský psychiatr Eugen Bleuler (1911) zavedl nejen pojem „schizofrenie“, ale uvedl do psychiatrické terminologie také termín „autismus“, jelikož chtěl popsat stav stažení se z reálného světa a ponoření se do vlastního, ostatním nesrozumitelného světa nemoci u pacientů se schizofrenií.

V prvním vydání Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch (DSM-1; APA, 1952) se autismus objevil v obdobném kontextu jako pojem vytvořený Eugenem Bleulerem. Diagnostická jednotka v DSM-1 se nazývala „**Schizofrenní reakce, dětský typ**“. Pod tímto názvem byly klasifikovány ty schizofrenní reakce, ke kterým docházelo před pubertou, přičemž klinický obraz se mohl lišit od schizofrenních reakcí vyskytujících se v

jiných věkových obdobích z důvodu nezralosti a plasticity pacienta v době nástupu reakce. U dětí zde byly klasifikovány psychotické reakce projevující se především autismem.

Zařazení autismu pod schizofrenie bylo dáno dobovými okolnostmi. První okolností byl růst zájmu o psychiatrické problémy u dětí v polovině 19. století. Proto byla navržena kontinuita s dospělými formami duševních chorob (Maudsley H., 1867), což je souvislost mylně potvrzená i několika výzkumníky o 80 let později (např. Bender L., 1947). Druhý významný vliv měla vysoká míra aktivity koncem 19. století usilující o uznání demence praecox (nyní označované jako schizofrenie; Bleuler, 1911) v psychiatrické taxonomii (Kraepelin E., 1921). Třetí důležitou okolností byla publikace Leo Kanner, amerického psychiatra rakouského původu, který byl přijat do nemocnice Johns Hopkins Hospital, aby překlenul pole psychiatrie a pediatrie. Napsal první anglicky psanou učebnici dětské psychiatrie a v roce 1943 publikoval dokument „Autistické poruchy afektivního kontaktu“. V tomto dokumentu představil 11 dětí, u kterých byl přesvědčen, že vstoupily do světa bez predispozice být společenskými. Kanner předefinoval termín „autismus“ a zveřejnil systematickou deskriptivu Infantilního autismu, ve které popisoval příznaky sociální izolace a jazykových poruch u dětí bez schizofrenie nebo jiných známých psychiatrických poruch. Psal například o dětech s „extrémní autistickou osamělostí“, „opožděnou echolálií“ a „úzkostlivě obsedantní touhou po zachování stejnosti“ (Kanner L., 1943). Kanner termínem „autismus“ nezamýšlel vytvořit paralelu mezi nově popsanou poruchou a schizofrenií – pouze konstatoval, že jím pozorované děti žijí ve svém vlastním, pro okolí špatně pochopitelném světě – i přesto však asociace mezi autismem a schizofrenií vznikla (Hrdlička M. a Komárek V., 2004). Po vědeckém sdělení Kanner se zájem o autismus postupně zvyšoval. Výsledná souhra okolností, tedy použití slova autismus pro nově popsanou poruchu a časná tendence srovnávat závažné psychiatrické poruchy v dětství se schizofrenií, se ukázala jako nepřilíš

šťastná a nasměrovala autismus na cestu do odlišné diagnostické kategorie v tou dobou vznikající publikaci DSM-1.

Hrdlička (2020) připomíná, že Leo Kanner si sice v popsání autismu přivlastnil prvenství, ale ve skutečnosti nebyl prvním, kdo toto onemocnění systematicky zkoumal. V Kannerově stínu zůstává rakouský pediatr Hans Asperger, který studoval autismus ještě před Kannerem, a to v průběhu deseti let na vzorku více než 200 dětí vykazujících autistickou psychopatologii. O autismu Asperger přednášel na univerzitě ve Vídni již v roce 1938. Stejně jako dnešní medicína se Asperger domníval, že autismus je genetického původu. Pro své pacienty vypracoval genetické rodokmeny, z nichž usoudil, že autistická psychopatie se dědí po otcovské linii. Oproti tomu Kanner se přidal k proudu psychogenní etiologie, který autismus připisoval nevhodné výchově ze strany citově odtažitých matek. Jak Hrdlička (2020) uzavírá, tuto teorii vzniku autismu Kanner sám nevymyslel, pouze se k ní přiklonil – snad proto, že vlastní teorii neměl.

Mezinárodní klasifikace nemocí se povšechně vyvíjela zpočátku odlišným směrem, a to spíše jako nomenklaturní seznam mortality a posléze i morbidit lidí. První verze MKN, která v sobě vůbec zahrnovala duševní poruchy, byla MKN-5 z roku 1938 (WHO, History of the development of the ICD), kde duševní poruchy nedisponovaly samostatným oddílem, nýbrž byly zahrnuty v rámci kapitoly „Nemoci nervového systému a smyslových orgánů“. Šestá revize MKN, z roku 1949 (WHO, History of the development of the ICD), byla poprvé sestavena s cílem, aby nezahrnovala jen seznam příčin úmrtí, ale i morbiditu obyvatelstva, díky čemuž získaly duševní poruchy samostatnou kapitolu. V té době přebrala záštitu nad publikací WHO. V následující verzi, tedy MKN-7, zůstala kapitola o duševních poruchách beze změn (WHO, 1957).

Termín „Infantilní autismus“ se vůbec poprvé objevil v klasifikačních systémech v **8. revizi Mezinárodní klasifikace nemocí** (MKN-8; WHO, 1967) v rámci kódu 295.8 „**Ostatní**

specifické typy schizofrenie“ jako podjednotka v seznamu. Blíže termín rozveden nebyl, jelikož původní záměr MKN nebyla specifikace názvosloví, ale hlavně tvorba statistického manuálu, který měl za účel kvantitativní statistické zpracování dat o nemocech a příčinách úmrtí. Vzhledem k tomu také rané verze MKN nezahrnovaly žádný popis příznaků daných chorob. Pouhá přítomnost názvů diagnóz ovšem znamenala pro oblast duševních poruch značný problém, a vznikla tak potřeba sestavit zvláštní slovník, který vyšel o 7 let později.

Druhé vydání DSM (DSM-2; APA,1968) prezentovalo autismus pod kódem 295.8, tedy stejným jako MKN-8. Navzdory tomu přineslo DSM-2 jiné pojmenování celé jednotky, a to **„Schizofrenie, dětský typ“**. Z této kategorie bylo odstraněno slovo autismus a bylo nahrazeno slovem autistický. Daná kategorie byla určena pro případy, kdy se schizofrenní příznaky objevily před pubertou. Tento stav se mohl vyznačovat atypickým, autistickým a uzavřeným chováním. Diagnóza se projevovala selháním v rozvoji identity oddělené od matky. Přítomná byla obecná nerovnoměrnost, hrubá nezralost a neadekvátní vývoj. Tyto vývojové vady mohly vést k mentální retardaci, která měla být také diagnostikována. Pozoruhodná je zmínka ke konci komentáře diagnózy: „Tato kategorie slouží pro použití pouze ve Spojených státech a neobjevuje se v MKN-8. Je ekvivalentem klasifikační jednotky v předchozím DSM-1 ‚Schizofrenní reakce, dětský typ‘“ (APA, 1968). Lze se domnívat, že Americká psychiatrická asociace měla tendenci nějakým způsobem se vymezit vůči nejasné definici diagnózy.

Časné tendence kategorizovat autismus mezi schizofrenní onemocnění se později staly problémem pro uznání platnosti autismu jako odlišné diagnostické kategorie. Naštěstí v prvních dvou desetiletích po Kannerově systematickém popisu dětí s autismem z roku 1943 došlo k výraznému posunu v pohledu na autismus. Autismus přestával být vnímán jako první projev dětské psychózy nebo schizofrenie a započaly výzkumy, které se ukázaly v dnešním pojetí jako přínosné pro budoucnost autistických pacientů.

Raná průkopnická práce Bernarda Rimlanda (1964) se zaměřila na nové přístupy k objektivní diagnostice a formulovala hypotetický neurobiologický mechanismus pro autismus. Studie klinické fenomenologie od Kolvina I. (1972) a Ruttera M. (1972) objasnily, že autismus se liší od schizofrenie (dokonce od schizofrenie v dětství), pokud jde o nástup, klinické rysy a rodinnou anamnézu. Na konci 70. let se začal utvářet konsenzus o důležitosti studia autismu nezávisle na schizofrenii. Řada textů se pokusila aktualizovat Kannerovu definici o formálnější diagnostické pokyny. Dva pozoruhodné příklady poskytli Rutter M. (1978) a dále Ritvo E. R. a Freeman B. J. (1978). Rutterův diagnostický přístup o dva roky později výrazně ovlivnil DSM-3 a stal se základem pro příslušnou sekci této publikace. Cesta formální diagnostiky autismu samozřejmě nebyla snadná a vyskytly se i protichůdné názory, a to například, že autismus způsobuje rodičovská psychopatie, respektive chybná a citově chladná výchova (Bettleheim B, 1967).

Světová zdravotnická organizace v **9. revizi MKN** (MKN-9; WHO, 1977) reagovala na probíhající výzkumy a nové poznatky. Opustila dřívější kód 295.8 „Ostatní specifické typy schizofrenie“, pod kterým se uváděly termíny „Infantilní autismus“ a „Schizofrenie, dětský typ“ ve společné kategorii jako schizofrenie s typickými příznaky. Diagnostický kód 295.x byl plně přenechán pro schizofrenní onemocnění. Nově byl vytvořen samostatný oddíl s kódem 299 „**Psychózy vznikající specificky v dětství**“. V tomto průkopnickém oddíle vznikly nové diagnostické jednotky 299.0 „**Infantilní autismus**“ (zahrnující Dětský autismus, Infantilní psychózu, Kannerův syndrom), 299.1 „**Dezintegrační psychóza**“ (zahrnující Hellerův syndrom), 299.8 „Jiné“ (zahrnuje Atypickou dětskou psychózu) a 299.9 „Nespecifické“ (zahrnuje Dětskou psychózu nespecifickou, Schizofrenní syndrom v dětství nespecifický, Schizofrenii, dětský typ nespecifický). Mimoto byla MKN-9 první revizí, ve které se objevily klinické popisy jednotlivých poruch.

Diagnóza 299.0 „Infantilní autismus“ počítala s ranými známkami autismu, existujícími buď od narození nebo začínajícími téměř bez výjimek v prvních 30 měsících věku. Reakce na sluchové a někdy i zrakové podněty byly abnormální a obyčejně vázlo chápání mluvené řeči. Mluvení bylo opožděné, a vyvinulo-li se vůbec, bylo charakterizováno echolálií, převrácením zájmen, nezralou gramatickou strukturou a neschopností používat abstraktních výrazů. Obyčejně bylo poškozeno společenské používání verbální i neverbální komunikace. Problémy ve společenských vztazích byly nejtěžší ve věku do pěti let; patřily k nim poruchy vývoje pohledu z očí do očí, společenských vazeb a schopnosti spoluhry. Běžné bylo ritualizované chování, k němuž se někdy přidružily neobvyklé způsoby, odpor proti změně, přichylnost k podivným předmětům a stereotypní způsoby hry. Schopnost abstraktního nebo symbolického myšlení a imaginativní hry byla zmenšena. Inteligence mohla sahát od těžce podnormální až po normální i výše. Lépe byly obyčejně plněny úkoly, k nimž stačila návyková paměť nebo zrakoprostorová dovednost, než ty, které vyžadovaly symbolické nebo jazykové dovednosti.

V diagnózách 295 a 299 jsou vytvořena navzájem se vylučující kritéria, která nabádají k respektování záměru, že skupina 299 je určena pouze pro děti, které trpí autistickou poruchou v dnešním slova smyslu. Skupina diagnóz s kódem začínajícím 295 vylučuje diagnózy „Schizofrenie, dětský typ“ a „Infantilní autismus“. Stejně tak diagnóza 299.9 má vylučující kritérium „Obraz schizofrenie obvyklý v dospělosti“, i když se vyskytne v dětství. Z uvedeného výkladu MKN-9 z roku 1975 je zřejmé, že Světová zdravotnická organizace reagovala na aktuální světové dění v oboru. Oddělením samostatné kategorie 299 ze schizofrenií 295, vymezením se od typických jádrových příznaků schizofrenie a rozdělením „psychóz vznikajících specificky v dětství“ do jednotlivých subkategorií učila MKN-9 první krok na dlouhé cestě k cíli separace autismu od psychóz. Ačkoli MKN-9 formálně ukončila kontinuitu mezi závažnými dětskými a dospělými duševními chorobami – v případě autismu

vymezením samostatného oddílu a vylučujících kritérií – nadále zůstávalo problematické ponechání názvu psychóza, který implikoval spojení se schizofrenním procesem.

Pozoruhodný je výše zmíněný termín „Hellerův syndrom“, který se nacházel v MKN-9 v pododdíle „Dezintegrační psychóza“ a vycházel z nepříliš známé práce vídeňského pedagoga Hellera z roku 1908, který popsal u dětí tzv. „Infantilní demenci“. Ve výkladu této diagnózy si lze všimnout historicky prvního propojení organického poškození mozku, respektive spalničkové encefalitidy, s autistickou psychopatií v diagnostických manuálech.

Teprve ve **třetím vydání DSM** (DSM-3; APA, 1980) se pojem „autismus“ stal běžnější. Celá diagnostická kategorie v DSM-3 získala inovativní název „**Pervazivní vývojové poruchy**“ (PVP). Tento název byl vybrán, protože nejpřesněji popisoval základní klinickou poruchu charakterizovanou jako „narušení vývoje mnohočetných základních psychologických funkcí závažného stupně“ (DSM-3; APA, 1980). Tímto krokem DSM-3 definitivně zamítl konexi s názvem schizofrenie či psychóza. Ve výkladu nově vzniklé kategorie PVP bylo uvedeno jasné vymezení se oproti schizofrenii uvedením informace, že vztah PVP a schizofrenie je kontroverzní a na základě výzkumů byla podpořena hypotéza, že se jedná o dvě nezávislá onemocnění.

S vydáním MKN-9 Spojené státy podepsaly mezinárodní úmluvu o jejím používání. To znamenalo, že diagnostické kódy v DSM-3 tomu musely být uzpůsobeny, což způsobilo jisté zvláštnosti v posloupnosti kódování. Z tohoto důvodu byla ve Spojených státech vydána speciální verze MKN-9-CM (Clinical Modification; HHS, 1980), která měla tyto problémy vyřešit.

Diagnóza 299.0 uvedená v MKN-9 byla použita i v DSM-3 pod stejným kódem i názvem „**Infantilní autismus**“. Základní rysy tohoto onemocnění byly definovány nedostatečnou schopností reagovat na ostatní lidi (tj. autismus), hrubým narušením komunikačních

dovedností a bizarními reakcemi na různé aspekty prostředí, které se vyvinuly do 30. měsíce věku. Podruhé v historii klasifikací se zde vyskytlo spojení autismu s organickými onemocněními jakožto predisponujícími okolnostmi. Konkrétně byla uvedena spojitost s infekční nemocí rubeola nebo obecně spojení s encephalitis a meningitis, vrozenou metabolickou vadou fenylketonurie nebo multiorgánovou tuberózní sklerózou se vznikem mnohočetných hamartomů a benigních nádorů.

Povšechně se rozšířily klinické charakteristiky a kritéria, kterých bylo šest: (1) nástup do 30 měsíců věku; (2) všudypřítomná nedostatečná schopnost reagovat na ostatní lidi (tj. autismus); (3) hrubé deficity ve vývoji jazyka; (4) při přítomnosti řeči abnormální aspekty řeči, jako jsou okamžitá a opožděná echolálie, narušení větné skladby; (5) bizarní reakce na různé aspekty prostředí, např. odpor ke změnám, zvláštní zájmy, fixace k neživým objektům; (6) chybějící bludy, halucinace, rozvolnění asociací a inkoherece myšlení jako u schizofrenie. Přístup DSM-3 byl založený na základě poznatků vývojové psychologie a zavedl dodatečné údaje dle stupně postižení, a to doplňujícím kódem pro „Plně vyjádřený syndrom“ a pro „Reziduální stav“. Reziduální stav zohledňoval variabilitu symptomů PVP vývojově a poukazyval na fakt, že symptomy autismu pro raný věk nejsou vždy totožné se symptomy v dalším vývoji, i když byly v raném dětství přítomny.

V DSM-3 se vůbec poprvé v diagnostických příručkách objevila konsekvence PVP s vyhlídkou autistických dětí do budoucnosti. Manuál DSM-3 uváděl, že porucha je chronická. Některé z dětí jsou nakonec schopny vést nezávislý život pouze s minimálními známkami základních rysů poruchy; často však přetrvává sociální nešikovnost a neobratnost (tj. reziduální stav). Celkově jedno ze šesti dětí se adekvátně sociálně adaptuje a je schopné v dospělosti vykonávat běžnou práci, další jedno ze šesti dětí se sociálně adaptuje jen poměrně a zbylé dvě třetiny zůstávají těžce zdravotně postižené a nemohou vést samostatný život. Faktory související s dlouhodobou prognózou zahrnují IQ a rozvoj jazykových dovedností.

Mimoto DSM-3 uvedl po „Infantilním autismu“ další dvě diagnózy, a to „**Pervazivní vývojová porucha nastupující v dětství**“ a „**Pervazivní vývojová porucha atypická**“. V diagnostických vodítcích bylo uvedeno, že „Pervazivní vývojová porucha nastupující v dětství“ se vyvíjí až po dosažení 30 měsíců, ale zároveň do 12 let života, přičemž se projevuje podobnou psychopatologií jako „Infantilní autismus“.

Americká psychiatrická asociace odvedla striktním vyčleněním kategorie „Pervazivní vývojové poruchy“ v roce 1980 pozoruhodnou a záslužnou práci, zejména pak rozpracováním diagnózy „Infantilní autismus“. Nicméně další dvě diagnózy spadající pod PVP vyžadovaly podrobnější a specifitější nosologickou práci.

V krátkém časovém odstupu sedmi let byla jasně formulována potřeba revize kritérií původního DSM-3 (Denckla M. B., 1986), která dala vzniknout **DSM-3 – Revised** (DSM-3-R; APA, 1987). Za to sklídila pracovní skupina tvrdou kritiku, hlavně s námitkou, že si odborníci teprve začali zvykat na systém DSM-3 a také že se jejich výzkum stal přes noc zastaralý. Ve světle nových výzkumů a připomínek byla však revize manuálu nezbytná. I když původně měly být změny malé, nakonec modifikace zasáhla téměř všechna diagnostická kritéria (Shaffer, 1996).

Manuál DSM-3-R změnil název „Infantilní autismus“ na název „**Autistická porucha**“, čímž byla představena koncepčně hlavní revize definice autismu. Změna názvu měla klást větší důraz na vývojový přístup a odrážet tak celoživotní povahu onemocnění (Siegel B. et al., 1989; Waterhouse L. et al., 1993). Důvodem změny byla v praxi příliš omezující kritéria DSM-3, protože byla aplikovatelná zejména na mladší děti, které byly vážněji postiženy, a nevyhovující rozdělení jednotlivých subkategorií PVP. Na rozdíl od DSM-3 však přístup DSM-3-R zdůrazňoval aktuální psychiatrický stav, bez nezbytné nutnosti zahrnutí rané historie. Dále DSM-3-R rozšířil počet možných diagnostických kritérií na šestnáct položek, seskupených nosologicky do tří hlavních domén abnormalit pozorovaných u autismu (tj.

kvalitativní narušení vzájemné sociální interakce a komunikace a omezené zájmy), aby diagnostika reflektovala širší škálu klinických projevů. Kritéria musela být posouzena podle vývojové úrovně dítěte a kritérium věk nástupu bylo vypuštěno.

Aby mohla být diagnostikována autistická porucha, musel jedinec splnit alespoň osm kritérií, včetně minimálně jednoho kritéria z každé ze tří hlavních sekcí. Byla zavedena nová subkategorie PVP, a to „**Pervazivní vývojová porucha jinak nespecifikovaná**“, sloužící k popisu dětí s některými autistickými rysy, které však nesplňovaly osm ze šestnácti kritérií potřebných pro diagnostiku autismu. Nově vzniklá subkategorie pokrývala všechny dříve identifikované poruchy, včetně PVP nastupující v dětství, Reziduálního autismu, Aspergerova syndromu, Atypické PVP atd. Nově vzniklo kritérium o současném výskytu autismu a schizofrenie, a pokud byla splněna diagnostická kritéria i pro schizofrenii, mohly být uvedeny obě diagnózy současně.

Pozitivní i negativní dopady DSM-3-R byly rychle zaznamenány. Mezi pozitivní aspekty patřila větší pozornost věnovaná vývojovým změnám a vývojové úrovni, což podstatně rozšířilo danou diagnostickou kategorii (Volkmar F. et al., 1992b). Vylepšený systém bohužel významně zvýšil míru falešně pozitivních výsledků, což zkomplikovalo klinickou praxi i výzkumné použití klasifikace (Factor D. C. et al., 1989; Hertzog M. E. et al., 1990; Volkmar F. et al., 1992a).

Problematické bylo také to, že v DSM-3-R narostly rozdíly oproti přístupu Světové zdravotnické organizace v již přijatém návrhu **desátého vydání Mezinárodní statistické klasifikace nemocí** (MKN-10; WHO, 1990) (Volkmar F. R., 1992b). Oproti DSM-3-R přijala MKN-10 poněkud odlišný přístup k autismu a koncepčněji ke všem poruchám.

Vzhledem k úspěchu DSM-3 bylo jen logické, že MKN-10 by se měla inspirovat, pokud se chce dočkat hojného přijetí. K tomu měly sloužit rozsáhlé výzkumy, které by potvrdily, že MKN-10 bude používána a sekce duševních poruch bude odborníky přijata, což se nakonec

podarilo. Dalším nástrojem úspěchu MKN-10 bylo vydání dvou verzí manuálu: jeden s popisy klinických příznaků a diagnostických vodítek, druhý s diagnostickými kritérii pro výzkum (Blashfield R., 2000; WHO, 1992; 1993). Oproti tomu DSM-3-R používal jedinou knihu jak pro výzkumné, tak pro klinické účely. Mezi oběma manuály existovaly i další rozdíly: například přístupy ke komorbiditě nebo interpretace studií napříč zeměmi představovala potenciální problém vyplývající z hlavních rozdílů v diagnostice MKN-10 a DSM-3-R (Volkmar F. et al., 1992a). Těmto problémům byla věnována vážná pozornost při hlavní revizi diagnostického přístupu provedené v DSM-4 (APA, 1994).

Dále **MKN-10** následovala DSM-3 tak, že definitivně oddělila autismus od názvu schizofrenie a shodně také shrnula diagnózy pod název „**Pervazivní vývojové poruchy**“ v kapitole „Poruchy psychického vývoje“. Byl vytvořen nový model kódování, pro PVP konkrétně kód F84, tudíž bylo upuštěno od jednotného kódovacího systému sdíleného s DSM, který kvůli rozdílům ani nebylo možné zachovat. Byly vytvořeny následující podskupiny: „Dětský autismus“ (nejtěžší forma autismu, triáda symptomů je rovnoměrně a silně vyjádřena), „Aspergerův syndrom“ (případy s normálním intelektovým a řečovým vývojem, bez mentální retardace), „Dětská dezintegrační porucha“ (regresivní typ autismu: kognitivní a řečová regrese mezi 2 až 10 lety následující po období normálního vývoje), „Atypický autismus“ (porucha zcela nesplňuje kritéria v postižení všech tří okruhů diagnostických kritérií nebo nastupuje až po třetím roce života), „Rettův syndrom“ (genetické onemocnění mozku na základě defektu jednoho genu, především postihující děvčata), „Jiné PVP“ a „Nespecifikované PVP“ (děti, které mají příznaky autismu, ale nesplňují kritéria pro ostatní subtypy) a „Hyperaktivní porucha sdružená s mentální retardací a stereotypními pohyby“.

Vývoj diagnózy Aspergerův syndrom píše svůj vlastní příběh. V roce 1944, asi rok poté, co Leo Kanner popsal „Raný dětský autismus“, publikoval i vídeňský pediater Hans Asperger kazuistiku o dětech se sociální izolací, kterým chyběly jazykové abnormality typické pro

autistické děti (Asperger H., 1944). Pro skupinu dětí, které byly inteligentní, ale velmi zvláštní především pro své neobvyklé zájmy v daném sociokulturním prostředí, a které byly dosud nazývány „autistickými psychopaty“, zavedla Lorna Wingová termín „Aspergerův syndrom“ (Wing L., 1981), a tímto úkonem nastartovala další výzkumy. O několik let později byla navržena první diagnostická kritéria pro Aspergerův syndrom a po uplynutí celkem půl století od první zmínky Hanse Aspergera dostala diagnóza Aspergerův syndrom poprvé v historii svůj vlastní prostor a samostatnou diagnózu v MKN-10, správně zahrnutou pod PVP.

Vzhledem k dřívější dohodě, že data vydání manuálů MKN-10 a DSM-4 budou harmonizována, musel DSM-4 vyjít relativně brzy po DSM-3-R. Aby DSM nepůsobil jako nestabilní systém, bylo rozhodnuto, že změny budou jen minimální (Shaffer D., 1996).

Když bylo v roce 1994 publikováno **čtvrté vydání DSM** (DSM-4; APA, 1994), počet možných diagnostických kritérií zůstal na šestnácti, ale nově bylo utvořeno pět subtypů PVP: „Autismus“, „Aspergerův syndrom“, „Pervazivní vývojová porucha jinak nespecifikovaná“ (v MKN-10 uvedeno jako „Atypický autismus“), „Rettova porucha“ a „Dětská dezintegrační porucha“. V revizi textu **DSM-4 (DSM-4-TR; APA, 2000)** zůstaly subtypy PVP stejné.

Konečné verze DSM-4 a MKN-10 se ukázaly jako přiměřeně výkonné s dobrou rovnováhou klinické a výzkumné užitečnosti. Rozdíly mezi těmito dvěma systémy byly relativně malé.

V roce 2013, kdy se objevil DSM-5 (APA, 2013), se diagnostická terminologie znovu změnila. Pravděpodobně nejvýznamnější změnou u psychiatrických poruch v dětství a dospívání bylo v DSM-5 vypuštění kapitoly s názvem „Poruchy obvykle poprvé diagnostikované v kojeneckém věku, dětství nebo dospívání“ a vytvoření nové kapitoly s názvem „Neurovývojové poruchy“, která odráží obecný přístup v DSM-5. Termín „neurovývoj“ zahrnuje ten důležitý aspekt, že jednotlivci vykazují od narození obtíže, jejichž příčina je často neurologické povahy a které vznikají během těhotenství nebo po porodu.

„Autistická porucha“, „Aspergerova porucha“ a „Pervazivní vývojová porucha jinak nespecifikovaná“ byly sloučeny do jedné diagnostické kategorie pod nový zastřešující termín **„Poruchy autistického spektra“** (PAS; Autism Spectrum Disorder, ASD). Absence dalších diagnostických podkategorií byla odrazem výzkumu poukazujícího na komplikovanost a nedostatečnou spolehlivost přiřazování podkategorií lékaři. „Rettova porucha“ nebyla do kategorie PAS zahrnuta. Domény hlavních symptomů pro PAS byly sníženy z předchozích tří na dvě: (1) deficity sociální komunikace a sociální interakce a (2) omezené, repetitivní chování, zájmy nebo aktivity. Sociální komunikace a sociální interakce jsou sloučeny do jedné kategorie, přičemž se uznává, že komunikace má nutně sociální povahu.

Příručka DSM-5 představuje podrobnější popisy chování pro každý symptom, poskytuje algoritmus pro diagnostiku PAS na základě splnění počtu daných kritérií v jednotlivých doménách chování a také obsahuje podrobnější popis stereotypního chování. Vyžaduje specifikaci míry závažnosti autistické symptomatologie, která se posuzuje podle tíže narušení sociální komunikace, závažnosti omezeného a stereotypního chování a dle stupně podpory, kterou daný jedinec nacházející se na spektru potřebuje. Míra závažnosti se řadí do tří kategorií: stupeň 1 – vyžadující podporu; stupeň 2 – vyžadující značnou podporu; stupeň 3 – vyžadující velmi značnou podporu. Dále DSM-5 vyžaduje specifikaci komorbidit: s přidruženou poruchou intelektu nebo bez poruchy intelektu; s přidruženou poruchou řeči nebo bez poruchy řeči; spojení se známým somatickým nebo genetickým onemocněním nebo enviromentálním faktorem; spojení s jinou neurovývojovou, duševní nebo behaviorální poruchou; a spojení s katatonii.

V DSM-5 je také stanoveno, že deficity sociální komunikace a interakce se musí projevat v různých kontextech. Porucha řeči není zahrnuta v diagnostických kritériích, ale je uvedena jako specifikátor (viz výše). Narušená konverzace je považována za aspekt sociálně-emocionální vzájemnosti. Stereotypní jazyk je považován za aspekt omezeného a

repetitivního chování, stejně tak jako sensorické abnormality. V rámci diagnostických kritérií pro PAS jsou zahrnuté i hypo- nebo hyperreaktivní odezvy na sensorický input nebo neobyčejný zájem o sensorické aspekty prostředí, jako jsou například nepřiměřené reakce na zvuky nebo textury, očíhávání a dotýkání se předmětů, případně fascinace světlem a pohybem. Příznaky PAS nemusí být patrné před dosažením věku 3 let, ale musí být přítomny v raném vývojovém období.

„Sociální (pragmatická) komunikační porucha“ pod kódem 315.39 je prezentována jako alternativní nová diagnóza pro jednotlivce, kteří mají výrazné deficity v sociální komunikaci a interakci, ale jejichž příznaky jinak nesplňují kritéria pro PAS.

Jako celek DSM-5 nabízí jednotný diagnostický systém, který přitom umožňuje obrovské vnitřní variace. Použitím jednotného názvu „Porucha autistického spektra“ byla propojena sféra pro účely striktnějšího vědeckého bádání s oblastí pro běžnou diagnostickou praxi psychiatrů.

Po dlouhém časovém odstupu byla publikována 11. revize MKN (MKN-11; WHO, 2018). Aktuálně v České republice probíhá vlastní překlad, jehož předpokládané dokončení je v roce 2022. Terminologické změny a způsob řazení se velmi blíží klasifikaci uvedené v DSM-5. Kategorie „Pervazivních vývojových poruch“ byla přejmenována na „Neurovývojové, duševní a behaviorální poruchy“, nově pod kódem 6A, kam spadá nejenom PAS, ale i jiné vývojové poruchy, například „Porucha aktivity a pozornosti“. V MKN-11 je **„Porucha autistického spektra“** charakterizována přetrvávajícími deficity ve schopnosti iniciovat a udržovat sociální interakci a komunikaci a dále řadou omezených, opakujících se a nepružných vzorců chování a zájmů. K nástupu poruchy dochází během určitého vývojového období, obvykle v raném dětství, ale příznaky se mohou plně projevit až později, kdy sociální požadavky překročí omezené kapacity jednotlivce. Deficity jsou natolik závažné, že poškozují osobní, rodinné, sociální, vzdělávací, pracovní nebo jiné důležité oblasti fungování. Mimoto

jsou obvykle všudypřítomným rysem chování jednotlivce pozorovatelným ve všech prostředích, i když se mohou proměňovat podle sociálních, vzdělávacích nebo jiných kontextů. Jednotlivci na spektru vykazují celou škálu intelektuálních a jazykových schopností. V souladu s tím MKN-11 uvádí, že existuje několik subtypů PAS, které souvisí s úrovní intelektuálního a jazykového vývoje. Spektrum zahrnuje velké rozpětí schopností, od jednotlivců s vysokým IQ a dobrými jazykovými schopnostmi po osoby s poruchami intelektu a neosvojeným funkčním jazykem.

Tab. 1 Specifické subtypy poruchy autistického spektra v MKN-11

	Porucha intelektu	Poškození funkčního jazyka
6A02.0	Porucha není přítomna	Poškození není přítomno, nebo je mírné
6A02.1	Porucha je přítomna	Poškození není přítomno, nebo je mírné
6A02.2	Porucha není přítomna	Poškození je přítomno
6A02.3	Porucha je přítomna	Poškození je přítomno
6A02.4	Porucha není přítomna	Absence funkčního jazyka
6A02.5	Porucha je přítomna	Absence funkčního jazyka

6A02.0 Porucha autistického spektra. Jsou splněna všechna kritéria v souladu s definicí poruchy autistického spektra. Intelekt a adaptivní chování odpovídají normě (schopnosti jsou přibližně nad 2,3. percentilem). Schopnost používat funkční jazyk (mluvený nebo znakový) za účelem vyslovení požadavku na splnění osobní potřeby nebo přání je zachována, maximálně je jen mírně narušena.

6A02.1 Porucha autistického spektra s poruchou intelektu a s mírným nebo žádným narušením funkčního jazyka. Jsou splněna všechna kritéria v souladu s definicí poruchy autistického spektra a poruchy intelektu. Schopnost používat funkční jazyk (mluvený nebo znakový) za účelem vyslovení požadavku na splnění osobní potřeby nebo svého přání je zachována, maximálně je jen mírně narušena.

6A02.2 Porucha autistického spektra bez poruchy intelektu a s narušeným funkčním jazykem. Jsou splněna všechna kritéria v souladu s definicí poruchy autistického spektra. Intelekt a adaptivní chování odpovídají normě (schopnosti jsou přibližně nad 2,3. percentilem). Schopnost používat funkční jazyk (mluvený nebo znakový) je vzhledem k věku výrazně narušena. Jedinec není schopen používat více než jednotlivá slova nebo jednoduché fráze, pokud chce vyslovit požadavek na splnění osobní potřeby nebo svého přání.

6A02.3 Porucha autistického spektra s poruchou intelektu a se zhoršeným funkčním jazykem. Jsou splněna všechna kritéria v souladu s definicí poruchy autistického spektra a poruchy intelektu. Schopnost používat funkční jazyk (mluvený nebo znakový) je vzhledem k věku výrazně narušena. Jedinec není schopen používat více než jednotlivá slova nebo jednoduché fráze, pokud chce vyslovit požadavek na splnění osobní potřeby nebo svého přání.

6A02.4 Porucha autistického spektra bez poruchy intelektu a s absencí funkčního jazyka. Jsou splněna všechna kritéria v souladu s definicí poruchy autistického spektra. Intelekt a adaptivní chování odpovídají normě (schopnosti jsou přibližně nad 2,3. percentilem). Schopnost používat funkční jazyk (mluvený nebo znakový), pokud chce jedinec vyslovit požadavek na splnění osobní potřeby nebo svého přání, téměř nebo zcela chybí.

6A02.5 Porucha autistického spektra s poruchou intelektuálního vývoje a absencí funkčního jazyka. Jsou splněna všechna kritéria v souladu s definicí poruchy autistického spektra a poruchy intelektu. Schopnost používat funkční jazyk (mluvený nebo znakový), pokud chce jedinec vyslovit požadavek na splnění osobní potřeby nebo svého přání, téměř nebo zcela chybí.

V MKN-11 vznikla nová diagnóza *Vývojová jazyková porucha s narušením hlavně pragmatického jazyka (kód 6A01.22)*, spadající do kategorie „Vývojové poruchy řeči a jazyka“ (6A01). Pro tuto poruchu jsou charakteristické přetrvávající a výrazné potíže s porozuměním a používáním jazyka v sociálních kontextech.

1.2 Epidemiologie a etiopatogeneze

1.2.1 Epidemiologie

Podle odhadů Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) z roku 2016 je s PAS diagnostikováno přibližně 1 z 54 dětí ve věku 8 let (Maenner M. J. et al., 2020). Podle odhadů Sítě pro monitoring autismu a vývojových poruch (Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, ADDM) se prevalence PAS ve Spojených státech mezi lety 2000 až 2002 a 2010 až 2012 více než zdvojnásobila (Baio J. et al., 2018). Z hlediska prevalence PAS patří mezi nejčastější vývojové neuropsychiatrické poruchy a je zároveň i veřejným problémem stran finanční podpory.

I když může být příliš brzy na komentování trendů, zdá se, že ve Spojených státech se prevalence PAS stabilizuje bez statisticky významného nárůstu od roku 2014 do roku 2016 (Xu G. et al., 2018). Nárůst prevalence může být způsoben změnami ve všeobecné informovanosti veřejnosti a neustále se zvyšující erudicí lékařů ruku v ruce se zkvalitňováním diagnostických kritérií. Dánská studie zjistila, že většina nárůstu prevalence PAS v letech 1980 až 1991 byla založena spíše na změnách diagnostických kritérií a zahrnutí ambulantních údajů než na skutečném zvýšení prevalence PAS (Hansen S. N. et al., 2015). Ačkoli se PAS vyskytuje ve všech rasových, etnických a socioekonomických skupinách, diagnostika v těchto skupinách není zdaleka jednotná. Děti kavkazského typu jsou identifikovány s PAS častěji než děti afroamerické nebo hispánské (Baio J. et al., 2018). I když se zdá, že rozdíly se zmenšují, přetrvávající nesrovnalosti mohou být způsobeny stigmatem a nedostatečným přístupem ke zdravotnickým službám.

Přestože je PAS častější u mužů (Demily C. et al., 2017; Tartaglia N. R. et al., 2017), v nedávné metaanalýze (Loomes R. et al., 2017) se skutečný poměr mužů a žen blíží 3 : 1 spíše než dříve uváděný poměr 4 : 1. Stejná studie také naznačuje, že dívky, které splňují kritéria pro PAS, mají vyšší riziko, že nedostanou klinickou diagnózu. Fenotyp ženského autismu

může hrát roli u dívek, kterým byla určena nesprávná diagnóza, PAS byla diagnostikována později nebo byla přehlížena. Nejenže u žen je méně pravděpodobné, že se u nich objeví zjevné příznaky, také je pravděpodobnější, že skrývají své sociální deficity prostřednictvím procesu zvaného „maskování“, což dále brání včasné diagnóze (Volkmar F. R. et al., 2014). Rovněž genderové předsudky a stereotypy PAS jako mužské poruchy by mohly bránit diagnostice u dívek (Bargiela S. et al., 2016). Zejména dívky, které nemají kognitivní poruchy, mohou být formálně identifikovány v pozdějším věku než chlapci (Giarelli E. et al., 2010). Přesná povaha této nerovnováhy mezi pohlavími sice zůstává předmětem diskuse, ovšem lze usuzovat, že významnou roli zde hraje genetická a/nebo pohlavně podmíněná hormonální patogeneze (Werling D. M., 2016), a tedy odlišné biologické vlastnosti žen a mužů s PAS (Lai M. C., 2015a; 2015b). Identifikace těchto biologických a behaviorálních rozdílů mezi muži a ženami s PAS se jeví jako zásadní úkol, jehož vyřešení by mohlo ovlivnit veškerý výzkum etiologie PAS.

Některé studie zjistily, že muži s PAS vykazují větší měrou „externalizující“ problémy chování (tj. akce zaměřené na vnější prostředí) než ženy, a tudíž jsou tyto příznaky pozorovatelem snadno detekovatelné. Mezi takové vnější problémy patří agresivní chování, hyperaktivita, snížené prosociální chování a zvýšené opakované či omezené chování a zájmy (Bölte S. et al., 2011; Lai M. C. et al., 2012; Szatmari P. et al., 2012). Na druhé straně se zdá, že ženy s PAS vykazují větší „internalizující“ příznaky (tj. chování, které je výsledkem negativitu zaměřené dovnitř) než muži, což zahrnuje úzkosti, deprese a další afektivní příznaky (Mandy W. et al., 2012; Solomon M. et al., 2012). Individuální rozdíly u obou pohlaví, které se promítají do profilu klinických příznaků PAS, ruku v ruce s odlišným vývojem strategií zvládnání mohou ztěžovat diagnostiku PAS u žen a přispívat ke statisticky zvýšené prevalenci PAS u mužů.

1.2.2 Genetické vlivy

Náhled na způsob genetické determinace neurovývojových poruch se v posledních desetiletích několikrát změnil. Dnes převládá kombinovaný model, podle něhož se na rozvoji těchto poruch podílejí jak běžné genetické varianty s malým účinkem, tak vzácné varianty se silným účinkem, přičemž oba tyto mechanismy působí u každého pacienta současně (Sedláček Z., 2021). Identifikace variant se silným účinkem je jednodušší a tyto varianty byly nalezeny již v několika stovkách genů. Zajímavé je, že dotčené geny často zajišťují základní buněčné procesy, a zdá se, že jejich mutace jsou ve většině systémů tolerovány, ovšem s výjimkou centrálního nervového systému (Sedláček Z., 2021).

V etiopatogenezi PAS hraje genetická výbava jedince zcela zásadní roli. Od první studie dvojčat s autismem v roce 1977 několik týmů srovnávalo míru autismu u dvojčat a ukázalo se, že autismus je vysoce dědičný. S technologickými inovacemi dekodování DNA práce pokročila významně dopředu, přičemž vědci objevili řadu genetických změn a potenciálních viníků, kteří mohou být základem autismu. Čím více vědců zkoumá změny DNA, tím komplikovanější se celá záležitost genetického vlivu na autismus ukazuje.

S autismem je spojeno několik již objevených genetických změn, které pocházejí z mutací v jednom genu. Neexistuje ale jeden konkrétní „gen autismu“, který by byl konzistentně mutován u každého jedince s diagnózou autismu. Seznam genů zapojených do autismu stále roste. Mnoho z těchto genů je důležitých pro komunikaci mezi neurony nebo pro řízení exprese jiných genů. Mutace, které přispívají k autismu, se však pravděpodobně nenalézají všechny v genech, které tvoří méně než 2 % genomu. Vědci se snaží proniknout do zbývajících 98 % genomu a hledat nepravidelnosti spojené s autismem, avšak tyto regiony jsou zatím nedostatečně prozkoumány.

S pokroky na poli analýzy genomu, jako jsou (1) analýza chromozomů pomocí techniky microarray, (2) sekvenování DNA a (3) detekce karyotypu FISH, byly identifikovány stovky

chromozomálních lokusů a genů, které by mohly být asociovány s PAS, což poukazuje na vysoce heterogenní genetickou architekturu této poruchy.

Většina mutací je zděděna od rodičů, přičemž tyto mutace mohou být běžné nebo vzácné. Mutace mohou také nastat spontánně ve vajíčku nebo spermii, a proto se pak vyskytují pouze u dítěte, nikoli u jeho rodičů. Vědci mohou tyto vzácné „de novo“ mutace najít porovnáním sekvencí DNA jedinců trpících autismem se sekvencemi jejich nedotčených členů rodiny. Spontánní mutace, které vzniknou po početí, jsou obvykle „mozaiky“, což znamená, že ovlivňují pouze některé buňky v těle.

Geny a jejich příslušné proteiny se uplatňují v celé řadě biologických procesů, například při remodelaci chromatinu, regulaci genové transkripce, buněčném růstu a proliferaci a dále v neuronálně specifických procesech, mezi které patří synaptická organizace a aktivita, dendritická morfologie a axonogeneze (Yin J. a Schaaf C. P., 2017). Multifaktoriální způsob dědičnosti znamená, že hledání predisponujících genů je velmi obtížným úkolem. Se zvýšeným používáním metod analýzy genomu se ukázalo, že několik míst (zejména chromozom X, 2, 3, 7, 15, 16, 17 a 22) je spojeno se zvýšeným rizikem PAS (Johnson C. P. a Myers S. M., 2007).

Dosud známé genetické příčiny autismu zahrnují (1) monogenní choroby asociované s PAS, (2) cytogeneticky detekovatelné chromozomální abnormality, (3) submikroskopické delece a duplikace a (4) geny mutované u idiopatického autismu.

Známé monogenně podmíněné choroby jsou syndrom fragilního chromozomu X, narušení funkce genu MECP2 (jako je tomu u Rettova syndromu nebo u syndromu duplikace MECP2), dále například tuberózní skleróza, neurofibromatóza typu I nebo Angelmanův syndrom. Tyto známé genetické poruchy však představují velmi malé množství celkových případů PAS (Sztainberg Y. a Zoghbi H. Y., 2016).

V případě syndromu fragilního chromozomu X (Fragile X Syndrome, FXS) je postihnut promotor genu FMR1 na chromozomu X. Postižení jsou jen muži, přičemž premutace se vyskytuje u matek postižených mužů. Porucha je charakterizována celkovým opožděním vývoje, kognitivním postižením, zpožděnou nebo chybějící řečí, abnormálním chováním, autistickými rysy, deficitem pozornosti, hyperaktivitou, úzkostí, vysokým výskytem epilepsie, makroorchismem v pubertě a dysmorfickými znaky, jako jsou velká hlava, protáhlý obličej, vystupující čelo a brada, odstávající uši. Případy FXS tvoří asi 2 % všech PAS (Schaefer G. B. a Mendelsohn N. J., 2008) a asi 30 až 60 % mužů s FXS splňuje diagnostická kritéria pro PAS (Richards C. et al., 2015; Hatton D. D., 2006). Některé studie zjistily, že fenotyp dětí s FXS se velmi podobá dětem s klasickým autismem (Rogers S. J. et al., 2001), jiné však uvádějí odlišný fenotyp chování, včetně vyšší míry repetitivního chování (Smith L. E. et al., 2012), méně závažného kompulzivního chování (Wolff J. J. et al., 2012) a zejména lehčího narušení sociálního chování (Hall S. S. et al., 2010). Současný model objasňující, jak mohou mutace FMR1 vést k fenotypu PAS, naznačuje dysregulaci proteinů souvisejících se synaptickou plasticitou, což společně vede k nerovnováze excitace–inhibice a abnormální konektivité typické pro PAS (Hagerman R. et al., 2011; D’Hulst C. et al., 2014).

Diskutovaná je v poslední době role genu MECP2, který kóduje protein MECP2 (Lewis J. D. et al., 1992). Protein MECP2 se jeví jako nezbytný pro normální funkci nervových buněk. Protein se zdá být zvláště důležitý pro zralé nervové buňky, kde je přítomen ve vysokých hladinách. Je pravděpodobné, že protein MECP2 se účastní vypínání („potlačování“ nebo „umlčování“) několika dalších genů. To brání genům v tvorbě proteinů, když nejsou potřebné. Nedávná práce ukázala, že MECP2 může také aktivovat jiné geny (Chahrour M. et al., 2008). Gen MECP2 je umístěn na dlouhém (q) raménku chromozomu X v pásu 28 (Xq28).

V případě Rettova syndromu dochází k mutaci genu MECP2 na chromozomu X a tím ke ztrátě jeho funkce. Rettův syndrom je progresivní neurologická porucha, která postihuje

přibližně 1 z 10 000 živě narozených dívek, přičemž 61 % dívek s Rettovým syndromem má diagnostikovanou PAS (Richards C. et al., 2015). Rettův syndrom se vyznačuje 6 až 18 měsíci normálního vývoje následovaného rychlou regresí, se vznikem autistických rysů jako nevýrazná mimika, absence očního kontaktu, sociální úzkost, ztráta cílevědomého používání rukou se stereotypními pohyby, ztráta jazykových dovedností nebo úplná absence řeči, kognitivní deficity středního až těžkého narušení, motorické poruchy ve formě apraxie a ataxie, progresivní skolióza, abnormality dýchání ve formě hyperventilace, epilepsie a získaná mikrocefalie (Chahrouf M. et al., 2007; Rett A., 1966; Hagberg B. et al., 1983), přičemž specifické rysy v obličeji popisovány nejsou. Široký zájem o Rettův syndrom vzrostl v roce 1999, kdy se stal první PAS s definovanou genetickou etiologií (Amir R. E. et al., 1999).

Klasický autismus a Rettův syndrom sdílejí mnoho rysů: objevují se po období normálního vývoje, ovlivňují sociální chování a osvojování řeči a v obou případech se u pacientů projevuje stereotypní chování (Neul J. L., 2012). Existují však také jasné rozdíly. Na rozdíl od klasického autismu jsou autistické rysy u Rettova syndromu přechodné, protože se objevují během období regrese, ale zlepšují se během školního věku (s výjimkou jazykových deficitů a stereotypního chování). Zatímco Rettův syndrom je navíc charakterizován postnatálním zpomalením růstu hlavy, klasický autismus je často spojován s postnatálním zrychlením růstu hlavy (Neul J. L., 2012; Percy A. K., 2011). Na buněčné úrovni zahrnuje jak Rettův syndrom, tak klasický autismus abnormality dendritické synaptické funkce (Zoghbi H. Y. a Bear M. F., 2012).

Jiné genetické změny, známé jako variace počtu kopií, se projevují jako delece nebo duplikace dlouhých úseků DNA a často zahrnují mnoho genů. Porucha, která se také pojí s genem MECP2, se nazývá syndrom duplikace MECP2. Lubs H. et al. (1999) popsali pět příbuzných chlapců s hypotonií, opakujícími se respiračními infekcemi, hlubokým mentálním postižením, záchvaty a předčasnou smrtí. Příčinou této poruchy je nález submikroskopických

mikroduplikací Xq28 na genu MECP2 (Van Esch H. et al., 2005; Meins M. et al., 2005; del Gaudio D. et al., 2006; Friez M. J. et al., 2006). Syndrom duplikace MECP2 byl stanoven jako klinicky rozpoznatelná porucha, kterou jsou postiženi jen chlapci. U postižených jedinců je řeč omezená nebo chybí, intelekt je v pásmu těžké až hluboké retardace, typické je vyhýbání se pohledu, omezený výraz obličeje, atypická socializace, typické jsou dále dysmorfické rysy, brachycefalie, velké uši, vpáčený nosní můstek, respirační infekce, epilepsie, dysfunkce gastrointestinálního traktu a předčasná smrt. Dvě studie dospěly k závěru, že PAS má 100% penetraci u pacientů se syndromem duplikace MECP2 a dávka duplikací přispívá k manifestaci autistických rysů (Peters S. U. et al., 2013; Ramocki M. B. et al., 2009).

Další již identifikované duplikace s vysokým výskytem PAS jsou například Potocki–Lupskiho syndrom (Potocki L. et al., 2007), 15q11–q13 duplikační syndrom (Battaglia A., 2005), 7q11.23 duplikační syndrom Williams-Beurenova regionu (Sanders S. J. et al., 2011) a Downův syndrom (Dierssen M., 2012).

Tuberózní skleróza je autozomálně dominantní genetická porucha způsobená mutacemi v genech TSC1 nebo TSC2. Postihuje přibližně 1 ze 6 000 živě narozených dětí (O’Callaghan F. J. et al., 1998). Prevalence PAS u tuberózní sklerózy se mezi studii liší, ale dle odhadů se pohybuje v rozmezí od 36 % do 50 % (Richards C. et al., 2015; Jeste S. S. et al., 2008). Řeč postižených jedinců může být v rozmezí od normální až po úplnou absenci řeči, zatímco intelekt bývá narušen v rozmezí lehké až těžké mentální retardace. Typická je porucha pozornosti, impulzivita, hyperaktivita, sociální postižení, úzkost a epilepsie. Vyskytují se benigní nádory v tkáních (srdce, ledviny, plíce, kůže) a dále v mozku se tvoří hamartomy.

Neurofibromatóza typu I je způsobená mutací genu NF1. Prevalence PAS u neurofibromatózy typu I je 18 % (Richards C. et al., 2015). Řeč bývá opožděná a intelekt je většinou v pásmu lehké mentální retardace. Vyskytuje se syndrom poruchy pozornosti a

aktivity, sociální úzkost, deprese, agresivní chování, skolióza, pseudoartróza, mnohočetné benigní neurofibromy, neobvyklá pigmentace kůže, makrocefalie a epilepsie.

Cytogeneticky detekovatelné chromozomální abnormality jsou nalézány zhruba u 2 až 6 % pacientů s PAS (Miles J. H., 2011). Do této skupiny řadíme aneuploidie, nebalancované chromozomální přestavby a další abnormality identifikovatelné pomocí molekulárně cytogenetických metod. Ve shodě s očekáváním bývají nebalancované chromozomální abnormality nacházeny především u autistických dětí, které mají přidružené dysmorfické rysy (Miles J. H., 2011). Studie dětí s aneuploidií pohlavních chromozomů popisují specifický profil sociálního fungování u mužů, který naznačuje větší náchylnost k autismu (Demily C. et al., 2017; Tartaglia N. R. et al., 2017; Ross J. L. et al., 2012; Bardsley M. Z. et al., 2013).

1.2.3 Genetické rozdíly dívky vs. chlapci

Zdá se, že dívky s autismem mají více mutací než chlapci s tímto onemocněním. Navíc chlapci s autismem někdy dědí své mutace od nepostižených matek. Společně tyto poznatky naznačují, že dívky mohou být nějakým způsobem odolné vůči mutacím, které přispívají k autismu, a je třeba většího genetického zásahu, aby se u nich tento stav projevil.

Obecně vysoká prevalence PAS u mužů je spojována s různými genetickými a biologickými faktory, které nesou spoluzodpovědnost za autistické rysy. Navzdory snížené prevalenci PAS u žen naznačují etiologické modely, že ženy pravděpodobně nesou vyšší míru genetické zátěže pro PAS než muži a také mají oproti mužům vyšší „prahovou hodnotu“ pro dosažení výrazné autistické psychopatologie (Werling D. M. a Geschwind D. H., 2013). Kromě toho bylo postulováno, že negenetické (tj. biologické nebo environmentální) faktory působí proti genetické zátěži PAS u žen, a tím snižují celkovou míru závažnosti autistických rysů. Takové ženské „ochranné faktory“ mohou zahrnovat biologické mechanismy související s pohlavními chromozomy, které byly již dříve spojeny s PAS, a /nebo vliv pohlavních

hormonů na vývoj mozku (Baron-Cohen S. et al., 2011). Například teorie „extrémního mužského mozku“ naznačuje, že PAS je spojena s hypermaskulinizací mozku, což se projevuje kognitivním profilem snížené „empatie“ a lepší „systematizace“ (Baron-Cohen S., 2002). Maskulinizace mozku je potenciálně způsobena účinky zvýšeného testosteronu plodu (Baron-Cohen S. et al., 2015), přičemž testosteron v mozku řídí lidskou sexuální diferenciací směrem k mužskému fenotypu (Filová B. et al., 2013). Dohromady tyto studie naznačují, že vyšší genetická zátěž a existence potenciálních ochranných faktorů u žen může mít dopad na nižší riziko rozvoje PAS u žen, zatímco specifické rizikové faktory pro muže přispívají ke zvýšené prevalenci PAS u mužů. Zdá se tedy, že z etiologického a klinického hlediska představují muži a ženy s PAS různé podskupiny jedinců autistického spektra, u nichž je také pravděpodobné, že budou mít odlišné neurobiologické fenotypy.

1.2.4 Vlivy prostředí

Genetika však zjevně nenese zodpovědnost za všechna rizika rozvoje autismu. Ke vzniku autismu přispívají také faktory prostředí, i když se vědci neshodují na relativním poměru vlivu genů a prostředí. Některé rizikové faktory životního prostředí mohou podpořit genetické predispozice a vést ke vzniku autismu nebo k prohloubení jeho projevů. Mezi rizikové environmentální faktory patří prenatální působení mateřských autoprotilátek, vystavení thalidomidu (v případě thalidomidu již 20 až 24 dní po početí), působení kyseliny valproové a prodělání rubeoly či některých virových infekcí.

Mezi další rizikové faktory pro PAS patří vyšší věk rodičů a nedonošenost plodu (Durkin M. S. et al., 2008; Agrawal S. et al., 2018; Wang C. et al., 2017). To by mohlo být vysvětleno teorií, že starší gamety mají vyšší pravděpodobnost přenosu mutací, což by mohlo vést k dalším porodnickým komplikacím, včetně nedonošenosti (Parner E. T. et al., 2012). Předčasné narození, perinatální asfyxie a nízká porodní hmotnost jsou obecně rizikové faktory

pro časné poškození mozku (Fezer G. F. et al., 2017). Postnatálně hrají poměrně významnou roli zánětlivé procesy centrální nervové soustavy, jejichž dopadem mohou být změny indukované mediátory zánětu v excitačních neuronálních sítích.

1.3 Klinický obraz

Porucha autistického spektra (PAS) je neurovývojové onemocnění, které ovlivňuje, jak člověk vnímá socializaci s ostatními, což způsobuje problémy v sociální interakci a komunikaci. Porucha také zahrnuje omezené a opakující se vzorce chování. Termín „spektrum“ u PAS označuje širokou škálu symptomů a závažností. Projevy PAS začínají v raném dětství, přičemž v prvním roce života si lze všimnout odlišností, jakými jsou snížený oční kontakt, nedostatečná odpověď na jméno nebo lhostejnost k rodiči. Děti často vykazují příznaky autismu během prvního roku, ale u malého počtu dětí se zdá, že se v prvních letech života vyvíjejí normálně s následnou regresí obvykle ve věku 18 až 24 měsíců. Děti se stáhnou do sebe, jsou agresivní nebo ztratí jazykové dovednosti, které již získaly. I když na PAS neexistuje žádný lék, intenzivní a včasná léčba může zásadně změnit životy postižených dětí.

U každého dítěte s PAS je pravděpodobné, že bude mít jedinečný vzor chování a jedinečnou úroveň závažnosti autistické psychopatologie. Některé děti s PAS mají potíže s učením a mají subnormní intelekt. Jiné děti s touto poruchou mají normální až vysokou inteligenci, učí se rychle, ale přesto mají potíže s komunikací a aplikací toho, co vědí, zejména v každodenním životě, a s přizpůsobením se sociálním situacím.

1.3.1 Sociální komunikace a interakce

Děti s PAS mají problémy se sociální interakcí a komunikačními dovednostmi.

Často **nereagují na vlastní jméno** nebo se zdá, že občas neslyší. Orientace na sociální podněty, zejména důsledná reakce na vlastní jméno, je časná dovednost (8–10 měsíců), která bývá u dětí s PAS často omezená (Leekam S. a Ramsden C. A., 2006). To nicméně není specifické pro děti s PAS, protože děti se sluchovými poruchami také nereagují na oslovení. Rodiče dětí, u nichž byla později diagnostikována PAS, ve skutečnosti často poukazují na

potíže se sluchem. Sluch se jeví jako „selektivní“, protože děti s PAS mohou dobře slyšet a reagovat na zvuky prostředí, ale nikoli na lidské hlasy (Leekam S. a Lopez B., 2000).

Děti s PAS navazují **slabý a málo modulovaný oční kontakt**. Pro kvalitní rozvoj sociálních a komunikačních dovedností je nutné integrovat užívání „já“. Tuto dovednost si děti osvojují postupně v závislosti na vývojové úrovni a typicky ji zvládají ještě před zahájením expresivního jazyka. „Já“ začíná v prvních měsících po narození radostným úsměvem dítěte jako odpověď na úsměv a vokalizaci primárního pečovatele. Ve věku přibližně 8 měsíců děti sledují pohled rodičů a podívají se stejným směrem, když se rodič dívá jinam (tj. kontrola v čase). Děti zvládnou akci „přenesení pohledu“ přibližně ve věku 10 až 12 měsíců. Pokud rodič ukáže směrem k zajímavému objektu nebo situaci a řekne „Podívej!“, typicky se vyvíjející dítě se bude dívat zamýšleným směrem a poté, co uvidí příslušný objekt či situaci, se ohlédne zpět na rodiče a sdílí společný zájem. Kojenci s PAS neumí „přenesení pohledu“ ani poté, co se rodič pokusí znovu navázat kontakt hlasitým voláním jejich jména nebo fyzickou výzvou, například dotknutím se ramene dítěte předcházejícím ukazováním. Dítě se může dívat naznačeným směrem, ale poté už nenaváže zpětný kontakt s rodičem ani pohledem, ani výrazem.

Ve věku přibližně 12 až 14 měsíců začnou neurotypicky se vyvíjející děti samy iniciovat „přenesení pohledu“, přičemž nejprve žádají o nějaký předmět, který není v jejich dosahu, a o pár měsíců později dokážou přitáhnout pozornost rodičů ke sdílení zajímavého předmětu, osoby nebo i situace. V závislosti na svých řečových dovednostech mohou neurotypické děti při přenesení pohledu vyslovovat jednoduché zvuky jako „uh“ nebo skutečná slova. Ukazování na předmět s nějakým požadavkem vztahujícím se k němu se nazývá „protoimperativní ukazování“ a je to forma gesta. Děti s PAS mohou vyvíjet snahu o ukazování otevíráním a zavíráním dlaně, zatímco je celá ruka zvednutá ve směru

požadovaného předmětu, ale mezi dítětem a předmětem chybí souhra s rodičem nebo jinou osobou.

Další častou strategií, které využívají neurotypické děti, je vzít rodiče za ruku a vést ho k předmětu. Ve věku 14 až 16 měsíců začnou typicky se vyvíjející děti jednoduše projevat pozornost o předmět nebo situaci „komentováním“ nebo „sdílením“. Když děti ukazují, alternují pohledem mezi předmětem či situací zájmu a rodičem. Je to sdílená sociální zkušenost, nikoli hmatatelný předmět či událost, kterou dítě vyžaduje. Tomuto typu gesta se říká „protodeklarativní“ gesto. Děti s PAS soustavně neodpovídají na sdílení zájmu přiměřeně k věku, a pokud tak učiní, je méně pravděpodobné, že během celé akce bude mít jejich chování sociální souvislost. Některé vysoce fungující děti s PAS mohou ukazovat na různé předměty, tvary a barvy, které se naučily pojmenovat, ale často se to děje bez jakéhokoli záměru komunikovat v sociálním kontextu a nepovažuje se to za „já“. Zvládnutí „já“ současně se zvládnutím protodeklarativního mechanismu se jeví jako nezbytné pro rozvoj funkčního jazyka, a proto jsou tyto dvě okolnosti pro funkční vývoj jazyka spolehlivým prediktorem (Mundy P. et al., 2000; Paparella T. a Kasari C, 2004; Lord C., 1995).

Děti s PAS často **nemluví nebo mají opožděný vývoj řeči**, případně ztrácí předchozí schopnost používat slova nebo věty. U většiny dětí s PAS je diagnostikováno opoždění řeči. Mnoho rodičů cítí, že v době, kdy je dítěti 18 měsíců, není v pořádku (Howlin P. a Moorf A., 1997; Howling P. a Asgharian A., 1999; Wetherby A. M. et al., 2000; Mundy P. et al., 1997). Za projev PAS se považuje nedostatek řeči, zvláště když je to spojeno s nedostatkem touhy komunikovat a nedostatkem neverbálních kompenzačních snah, jako jsou gesta. Děti s mírnějšími příznaky, zejména s normálními kognitivními schopnostmi, však mohou mluvit. Jejich řeč je méně funkční a plynulá, může postrádat komunikační záměr, může být šroubovitá a stereotypní. Děti s PAS mají potíže zahájit nebo udržet rozhovor, přičemž obvykle pouze zahájí konverzaci s požadavkem nebo označením nějakého předmětu. Mluví

neobvyklým tónem nebo rytmem a mohou používat melodický hlas nebo šroubovanou řeč. Opakují slova nebo fráze doslovně, ale nechápou, jak je používat. Zdá se, že nerozumí jednoduchým otázkám nebo instrukcím.

Echolálie, tedy opakování řeči jiné osoby, může být klasifikována jako „bezprostřední“, když dítě opakuje vokalizace okamžitě po jejich vyslechnutí, nebo „opožděná“, když dojde k časovému zpoždění (hodiny, dny, týdny). I typicky se vyvíjející děti procházejí v určité vývojové fázi řeči krátkým obdobím okamžité echolálie. Na druhou stranu echolálie u dětí s PAS může přetrvávat po celý život a sestávat ze směsi okamžitých a opožděných echolálií. Projevy echolálií u dětí s PAS jsou jasněji vyjádřeny, jsou monotónnější a/nebo se skládají z větších slovních úseků (například celé televizní znělky, videozáznamy nebo recitace dětských říkanek), než je obvyklé u neurotypicky se vyvíjejících dětí. Někdy mohou echolálie díky sofistikované slovní zásobě, gramatice a syntaxi působit dojmem vysoce vyvinuté řeči a košaté slovní zásoby.

Je nutné pečlivě zhodnotit a odlišit pokročilé expresivní dovednosti, například tím, že dítě nemusí být schopno plnit jednoduché jednostupňové příkazy, což je dovednost, kterou si neurotypické dítě osvojí mezi 12 až 14 měsícem života. Někteří rodiče si povšimnou, že se jejich dítě jeví jako příliš nezávislé, protože místo toho, aby si o požadované předměty řeklo, využívá vlastních pohybových schopností – například si přesune stoličku k získání předmětu ve věku mladším než obvyklé a očekávané. Některé děti s PAS získají vysokou míru řečových dovedností, kdy dokážou označovat barvy, tvary, čísla i písmena abecedy, přesto na ně nejsou schopny ukazovat, když jsou o to požádány, nebo nedovedou užít naučená slova v rozhovoru. U některých dětí s PAS se může později vyvinout hyperlexie nebo pokročilé verbální čtení bez odpovídajících schopností porozumění.

Některé děti s PAS pronášejí různá slova bez zjevného podnětu nebo komunikačního záměru, jsou spontánní a nekonzistentní nebo mohou také vyvinout řeč jedním dlouhým

slovem jako „cojeto“ nebo „jánevím“. Současně nejsou tyto děti schopny kombinovat slova v nových nebo originálních frázích či větách, které vyjadřují skutečný význam. Ačkoli první výrazné znepokojení rodičů vychází z narušeného vývoje řeči u dětí s PAS, často jsou přítomny dřívější deficity, které by mohly usnadnit včasnou diagnózu. Mezi tyto deficity patří nedostatek patřičného pohledu; nedostatek vřelých, radostných výrazů zároveň s pohledem; absence střídavých hlasových projevů mezi dítětem a rodičem, ke kterým obvykle dochází přibližně ve věku 6 měsíců (kojenci s PAS obvykle pokračují ve vokalizaci bez ohledu na řeč rodičů); nedostatečné rozpoznání hlasu matky (případně otce nebo pečovatelky); chudá odpověď na zavolání jménem, ale intenzivní vnímání okolních zvuků; opožděný nástup žvatlání kolem 9 měsíců věku; snížené nebo chybějící používání gest; nedostatek výrazů jako „oh oh“ nebo „huh“; nedostatek zájmu nebo reakce jakéhokoli druhu na neutrální prohlášení (např. „Ach ne, zase prší!“) (American Academy of Pediatrics, 2004).

Některé děti s PAS postihne **regrese ve vývoji**. Přibližně 25 až 30 % dětí s PAS začne říkat slova, ale poté přestanou mluvit, často ve věku od 15 do 24 měsíců (Tuchman, R. F. a Rapin I., 2007; Werner E. a Dawson G., 2005; Turner L. M. et al., 2006). Regrese dovedností u dětí s PAS může také zahrnovat ztrátu gestikulace a ztrátu sociálních dovedností (např. oční kontakt a reakce na pochvalu) nebo kombinace obou. Regrese může být postupná nebo náhlá a může být navrstvena na jemné již existující vývojové opoždění nebo atypický vývoj, jako je neobvykle intenzivní zájem o objekty nebo jiné nesociální podněty během prvního roku života (Maestro S. et al., 2006). Stává se, že regrese je rodiči zpočátku přisuzována stresorům (např. narození nového sourozence nebo přestěhování do nového domu), což vede ke zpoždění diagnostiky. Regrese je dobře zdokumentovaným znakem PAS a měla by vždy upozornit na riziko vývoje PAS.

Některé studie uvádějí, že autistické děti s vývojovým regresem v anamnéze projevují těžší autistickou symptomatologii, zejména ve spojitosti s mírou postižení intelektu, verbálních

schopností a adaptačních dovedností, oproti autistickým dětem bez vývojového regrese (Bernabei P. et al., 2007; Rogers S. J. a DiLalla D. L., 1990; Tuchman R. F. a Rapin I., 1997). Další studie ale uvedly buď rozdíly pouze v několika funkčních oblastech (Brown J. a Prelock P. A., 1995; Kobayashi R. a Murata T., 1998), nebo vůbec žádné rozdíly mezi oběma skupinami (Tolbert L. et al., 2001; Werner E. a Dawson G., 2005), nebo dokonce vyšší výkon u dětí s vývojovým regresem (Harper J., 1975). Přítomnost autistické regrese se hodnotí retrospektivně na základě klinického rozhovoru s rodiči a/nebo pomocí analýzy domácích videozáznamů, přičemž regrese je určena podle zcela zjevných a hrubých známek ztráty dovedností. Takto diagnostikovanou autistickou regresi považují někteří autoři (Jones E. J. H. et al., 2014; Ozonoff S. et al., 2018; Pearson N. et al., 2018) za „špičku ledovce“ a předpokládají, že přítomnost autistické regrese u PAS je spíše pravidlem než výjimkou. Aktuálně se vědci zaměřují na prospektivní hodnocení autistické regrese, které dovoluje zmapovat i jemnější ztrátu dříve získaných dovedností. Autoři Ozonoff S. a Iosif A. M. (2019) ve svém článku pojednávají o validitě předešlých výzkumných studií autistické regrese, které nezahrnují vliv etiologických a environmentálních faktorů podílejících se na rozvoji PAS.

Děti s PAS dávají přednost **hraní si o samotě**, kdy vstupují do svého vlastního světa. Nemají zájem o sdílení emocí s okolními osobami včetně rodičů během společných her a ani nepřináší předměty, aby sdílely zájem nebo sklidily pochvalu. Pro PAS je charakteristický nedostatek nebo výrazné zpoždění fantazijní hry, ve které se často opakují stejná témata a hra postrádá kreativitu a napodobování. Často převládá osamělá sensoricko-motorická a/nebo rituální hra. V kojeneckém věku je to hra spojená s ústy, olizování předmětů, točení nebo prostá manipulace s předměty stereotypním nebo rituální způsobem. V batolecím věku patří mezi typické příklady fascinace detaily předmětu, tedy roztáčení kol autíček nebo řazení autíček místo ježdění s nimi, seřazování pastelek podle barvy místo kreslení si. Je patrné, že

děti s PAS nerozumí celkovému účelu nebo funkci hračky. Často se místo hraček zakoupených v obchodě více zajímají o běžné předměty v domácnosti nebo venku, kde vyhledávají různé provázky, klacíky či kamínky. Výjimkou jsou modely dopravních prostředků nebo postavičky z oblíbených videí a televizních pořadů. Hlavalamy, zejména různé skládačky a vkládačky na základě tvarů, nebo počítačové „logické hry“ jsou u dětí s PAS také docela populární (Wetherby A. M. et al., 1998). Děti s PAS jsou často spokojené s tím, že si budou hodiny hrát samy, a vyžadují jen malou pozornost nebo dohled. Mimoto mají rády hru na honěnou, ale více než sociální aspekt této hry je zajímavá její sensoricko-motorický rozměr.

Velmi často mají děti s PAS potíže s interakcí ve skupinách a zejména obtížná je pro ně spolupráce při sociálních pravidlech sofistikovanějších her. Často jsou v kolektivu vynechávány, ignorovány a je u nich vysoké riziko, že se stanou oběťmi šikany (Arik J. R. et al., 2005). Někdy nevhodně přistupují k sociální interakci tím, že se projevují pasivně, agresivně nebo rušivě.

Děti s PAS **postrádají výraz obličeje** a mimiku užívají jen omezeně. Neurotypické děti disponují schopností rozpoznat emoční stavy ostatních a reagovat na různé podněty. Když jsou neurotypické děti vystaveny tváří v tvář nové situaci, hledají ve výrazu obličeje své matky hněv, strach či jinou emoci, a výraz jejich obličeje pak bude obvykle napodobovat výraz matky, i když situaci plně neporozumí. Děti s PAS nevyjadřují emoce ani pocity a zdá se, že si neuvědomují city ostatních. Mají potíže s rozpoznáváním neverbálních podnětů, jako je interpretace mimiky, držení těla nebo tón hlasu jiných lidí.

1.3.2 Omezené, repetitivní a stereotypní vzorce chování, zájmů a činností

Děti s PAS mají omezené a opakující se vzorce chování, zájmy nebo činnosti. V chování se mohou projevovat atypicky v různých oblastech, včetně zvláštního manýrování, neobvyklých fixací k předmětům, obsesí i kompulzí, sebepoškozujícího chování a stereotypií.

Stereotypie jsou **opakující se, nefunkční, atypické chování**, jako je mávání rukou, pohyby prstů, houpání nebo točení se (Chawarska K. et al., 2005). Většina stereotypií je neškodná, avšak jsou problematické v tom, že mohou dítěti bránit v plnění úkolu nebo učení se nových dovedností. Ačkoli jsou stereotypie výrazné a zjevné, nejsou specifické jen pro děti s PAS, protože mnoho dětí s hlubokou mentální retardací a/nebo vážnými smyslovými deficity stereotypie také provádí. I typicky se vyvíjející batolata, zvláště před nástupem plynulého jazyka, mohou krátce mávat rukama, když jsou nadšené nebo frustrované. Stereotypie spojené s PAS často nastupují až po 3 letech věku (Stone W. L. et al., 1999) a obvykle se projevují jako prohlížení si mihotajících se prstů, neobvyklé pozorování koutkem oka, chůze po špičkách a/nebo očichávání a olizování nepotravinářských předmětů.

Děti s PAS provádí činnosti, které mají charakter **sebepoškozování**. Sebepoškozující chování (bouchání do hlavy, štípání a škrábání kůže, dloubání do očí, kousání rukou) jsou stereotypie, které mohou způsobit ublížení na zdraví a jsou častější u dětí s těžkým globálním opožděním vývoje a mentální retardací nebo u PAS s těžkým globálním opožděním vývoje a mentální retardací (Schroeder S. R. et al., 2001). Sebepoškozující chování může být zapříčiněno frustrací z neúspěšných pokusů o komunikaci, přehlcením sociální komunikací a/nebo interakcí, úzkostí z nového prostředí, kterému nerozumí, dále nudou, depresí, únavou, nedostatkem spánku nebo bolestí. Přítomnost sebepoškozujícího chování, agrese a jiného extrémního chování může dítěti bránit v účasti na integrovaných činnostech ve společnosti neurotypických vrstevníků a způsobuje značný rodinný stres.

Děti s PAS rozvíjí specifické **rutiny** nebo **rituály** a při sebemenší změně mohou být rozrušené. **Fixují se na předměty** nebo aktivity s neobvyklou intenzitou a zaujetím. Přestože si většina dětí v určitém období svého raného vývoje utvoří vazbu s plyšovým zvířátkem, speciálním polštářem nebo přikrývkou, děti s PAS mohou preferovat i tvrdé předměty (kuličková pera, baterie, klíče, akční figurky atd.). Navíc je připoutání ke zvolenému předmětu vytrvalejší a děti mohou trvat na tom, aby byl předmět stále držen, i když je zřídka, pokud vůbec, použit ve skutečné hře. Vytrvalost nebo pokračování řeči nebo hry ve výjimečné míře nebo nad požadovaný bod jsou u dětí s PAS běžné. Děti s PAS mohou energicky protestovat, když jsou nuceny změnit činnost či téma zájmu nebo když se naruší obvyklá rutina. Tyto protesty mohou bez varování rychle přerůst v silné a dlouhodobé záchvaty vzteku charakterizované agresí nebo sebepoškozujícím chováním.

Zatímco mladší děti s PAS mohou mít omezené zájmy, pokud jde o předměty a manipulaci s nimi, omezené zájmy u starších dětí s PAS se častěji týkají témat, faktů a činností. Například místo toho, aby si hrály s vláčky, rozvine se u nich posedlost jízdami řady vlaků. Někdy není zaujatost dítěte danou činností nebo tématem pro okolí zvláštní, přičemž okolí může zájem dítěte hodnotit jako obsahově přiměřený, a dokonce tento zájem sdílet, avšak dítě s PAS vykazuje neobvyklý stupeň zaujetí. Například, podobně jako typicky se vyvíjející děti, může být i dítě s PAS fascinováno vesmírem nebo přírodou, ale zná o nich mnohem více podrobností a vytrvale je opakuje nebo o nich diskutuje s vyloučením všeho jiného.

Mnoho dětí s PAS má potíže s **integrací smyslových vjemů**, což ovlivňuje jejich chování, učení, sociální interakci a účast na každodenních činnostech. Děti s PAS jsou neobvykle **citlivé na světlo, zvuk nebo dotek**, a přesto mohou být lhostejné k bolesti nebo teplotě (Elwin M. et al., 2013). Prevalence senzorických dysfunkcí je u dětí s PAS velmi vysoká: Schaaf R. C. a Mailloux Z. (2015) udávají 80–90% výskyt; Tavassoli T. a Miller L. J. (2017) a Glod M. et al. (2015) hovoří o více než 90% výskytu. Je dokázáno, že senzorické odlišnosti

jsou spojené se základními rysy autismu a se závažností autismu (Schaaf R. C. a Mailloux Z., 2015). Děti se závažnějšími formami autismu vykazují také závažnější problémy v sensorickém zpracování (Burns C. O. et al. 2017). Děti s PAS mohou projevovat samovolnou hyposenzitivitu a hypersenzitivitu pro podněty ve stejné smyslové modalitě (Anzalone M. E. a Williamson G. G., 2000). Mohou se například zdát příliš citlivé na určité zvuky prostředí, ale postrádají odezvu na lidský hlas, nebo si mohou vizuálně prohlédnout detaily předmětu, ale nevšimnou si příchodu a odchodu lidí v místnosti.

Dysfunkce sensorické integrace se může vyskytovat v následujících třech úrovních. (1) Děti s problémem v registraci jsou hyposenzitivní, jelikož mozek nedostatečně registruje smyslové podněty kvůli vyšší hranici citlivosti. Část dětí, které jsou hyposenzitivní vůči podnětům, je pasivní, letargická, bez zájmu o své okolí a bez motivace. Další část dětí si vytvoří strategii aktivního vyhledávání podnětů (tzv. sensorické strádání) a tyto děti bývají naopak velmi aktivní, jsou neustále v pohybu a vykazují stereotypní chování. (2) Děti s problémem v modulaci jsou hypersenzitivní, mají nízkou hranici citlivosti a na běžné podněty reagují neadekvátně. (3) Děti s problémem v oblasti diskriminace (rozlišení kvality a trvání podnětu) mají obtíže s plánováním a realizací motorických pohybů. Typické jsou problémy s koordinací nebo neobvyklé pohybové vzorce, konkrétně neohrabanost, zvláštní, strnulý nebo přehnaný a zároveň špatně koordinovaný projev těla. Studie důsledně prokázaly motorické deficity napříč autistickým spektrem (Downey R. a Rapport M. J., 2012; Maski K. P. et al., 2011), včetně abnormalit svalového tonusu, hrubé a jemné motoriky (Lane A. et al., 2012; Haas R. H. et al., 1996), chůze (Rinehart N. J. et al., 2006), rovnováhy (Jansiewicz E. M. et al., 2006) a motorického plánování (Hughes C., 1996; Dowd A. M. et al., 2012).

Sensorická dysfunkce obtěžuje jedince s PAS ve všech aspektech běžného života a do značné míry jej omezuje, jelikož významně zasahuje do sociální interakce i komunikace. Sensorická dysfunkce může limitovat i sebeobslužné a hygienické úkony, jako je koupání,

česání, stříhání vlasů, nácvik na toaletu. Může se projevovat oblékáním určitých oděvů naruby, averzí vůči jemným dotekům, nesnášenlivostí švů, štítků či triček nebo svetrů s rolákem. Děti se senzoricou dysfunkcí mohou odmítat mazlení s rodiči, dále se vyhýbat pohybovým aktivitám a zakoušet opakované pády.

Výrazně nešťastná kombinace poruch je PAS s motorickou dyspraxií a osteogenesis imperfecta, přičemž některé studie se v podstatě snaží identifikovat genetickou souvislost mezi autismem a křehkostí kostí v dětství (Balasubramanian M. et al., 2018).

Děti s PAS vykazují **extrémní vybíravost v jídle**. Jejich specifické preference ve stravování, jako je konzumace jen několika oblíbených jídel, odmítání rozšíření jídelníčku, odpor k novým pokrmům nebo odmítání potravin s určitou strukturou, barvou a chutí, mohou vést k přísně omezeným dietám.

1.4 Diagnostika

Cesta k určení diagnózy poruchy autistického spektra (PAS) může být dlouhá a náročná. Diagnostiku komplikuje skutečnost, že PAS je heterogenní stav definovaný chováním, a nikoli jediným genovým, krevním nebo mozkovým profilem. Kliničtí lékaři při stanovení diagnózy hodnotí chování dítěte na základě pečlivého pozorování a zkoumáním jeho podrobné vývojové anamnézy. Se zvýšenou pozorností hodnotí základní behaviorální rysy: (1) komunikační potíže, (2) narušení sociální interakce a (3) omezené nebo opakované chování.

I když PAS lze někdy detekovat ve věku 18 měsíců nebo i dříve, ve věku 2 let lze diagnózu zkušeného odborníka považovat za velmi spolehlivou (Lord C. et al., 2006). Časný screening není ale univerzální a některé děti nejsou diagnostikovány, dokud nezačnou docházet do předškolního zařízení nebo do školy. Navíc některé děti nedostanou konečnou diagnózu, dokud nejsou mnohem starší, dospívající, či dokonce dospělí, případně dokud se nepřidruží psychiatrické komorbidity, pro které je vyhledán specialista. Takové zpoždění znamená, že děti s PAS nemusí dostat včasnou pomoc, kterou potřebují.

Kliničtí lékaři používají k diagnostice autismu celou řadu testů. Dotazníky a diagnostické nástroje pomáhají lékařům určit, zda je u jedince diagnóza PAS přítomná nebo nikoli. K diagnostickému procesu využívají kliničtí lékaři obvykle dvojici standardizovaných testů chování: Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS; Lord C. et al., 2000) a Autism Diagnostic Interview – Revised (ADI-R; Lord C. et al., 1994). Lékaři využívající systém ADOS sledují chování dětí a to, jak se v sociálních situacích zapojují, a to až hodinu. Oproti tomu ADI-R je dotazník, který primární pečovatelé vyplňují společně s klinickým lékařem během několika hodin. Kliničtí lékaři někdy začleňují i další nástroje, které hodnotí rysy autismu. V běžné ambulantní praxi je často používána škála Childhood Autism Rating Scale (CARS; Schopler E. et al., 1980), jejíž administrace trvá přibližně půl hodiny. Celkově ADOS

a ADI-R identifikují největší podíl autistů a provádějí nejméně falešných identifikací. Mimoto byl ADI-R přeložen do více než dvou desítek jazyků.

Včasná diagnostika je mnohdy obtížně dosažitelná kvůli nedostatku příslušně kvalifikovaných lékařů. Lékaři potřebují k administraci ADOS a ADI-R značné klinické znalosti, takže se od mnoha těchto nástrojů upouští ve prospěch kratších a méně přísných vyšetření (Durkin M. S. et al., 2015). Pro rodiny žijící daleko od specializovaného odborníka může být cesta k diagnóze také nákladná a časově náročná, a navíc pacienti žádající o vyšetření často čelí dlouhým čekacím lhůtám. Další z limitů při diagnostice PAS představuje skutečnost, že vědci vyvinuli diagnostické testy na autismus převážně s využitím údajů od chlapců, takže testy nejsou tak dobré při detekci autismu u dívek. Někteří vědci pracují na vylepšení dostupných screeningových a diagnostických nástrojů a přístupu lidí k nim a vyvíjejí se také zcela nové diagnostické nástroje.

Než se dítě s podezřením na PAS dostane do péče specializovaného odborníka, probíhá první screening v ordinaci ambulantního pediatra pomocí dotazníku The Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT; Robins D. L. et al., 1999). Tento krátký dotazník je preferovaným screeningovým nástrojem, který je celosvětově široce používán. V rámci časně detekce PAS rodiče odpovídají „ano“/„ne“ na otázky v dotazníku týkající se sociálních, motorických a jazykových dovedností dítěte. Dotazník M-CHAT je rychlý a lze jej široce administrovat, ale jako testovací metoda poskytuje pouze indikaci rizika a není vždy přesný. Některé nástroje fungují v určitém věku lépe než v jiném. Například studie z roku 2017 (Struner R. et al., 2017; Toh T. H. et al., 2017) naznačují, že M-CHAT je přesnější, když je prováděn ve věku 24 měsíců než ve věku 18 měsíců. Jiný používaný test je například Gilliam Autism Rating Scale (GARS; Gilliam J. E., 2006), což je škála využívaná především ve školních zařízeních, která pomáhá identifikovat děti s PAS starší 2 let.

V současné době mnoho vědeckých týmů hledá biomarkery autismu, respektive objektivní biologické markery autismu. Někteří používají technologii sledování očí k hodnocení toho, čemu autisté věnují pozornost; jiní hledají biomarkery srdeční frekvence, spánkových vzorců nebo pohybů těla. Největší skupina vědců ale hledá biomarkery pomocí technologií, jako je magnetická rezonance.

V České republice je prozatím stále využíván diagnostický manuál MKN-10, který člení „Pervazivní vývojové poruchy“ (PVP) do několika podskupin. Zařazení pacienta do konkrétní podskupiny dle MKN-10 má svoje pevně stanovená diagnostická kritéria.

Tab. 2 Podskupiny pervazivních vývojových poruch dle MKN-10

Kód MKN-10	Název podskupiny
F84.0	Dětský autismus
F84.1	Atypický autismus
F84.2	Rettův syndrom
F84.3	Jiná dětská dezintegrační porucha
F84.4	Hyperaktivní porucha sdružená s mentální retardací a stereotypními pohyby
F84.5	Aspergerův syndrom
F84.8	Jiné pervazivní vývojové poruchy
F84.9	Pervazivní vývojová porucha nespecifikovaná

Tab. 3 Nejvýznamnější rozdíly mezi jednotlivými pervazivními vývojovými poruchami

	Dětský autismus	Aspergerův syndrom	Rettův syndrom	Jiná dezintegrační porucha	Jiné PVP
Počet let při rozpoznání	0–3	>3	0,5–2,5	>2	Různé
Pohlaví	M > Ž	M > Ž	Ž	M > Ž	M > Ž
Intelligence	MR – norma	Podprůměr – norma	Závažnější formy MR	Závažnější formy MR	MR – norma
Regrese	Někdy	Ne	Ano	Ano	Většinou ne
Komunikační schopnosti	Převážně omezené	Dobré	Velmi špatné	Velmi špatné	Různé

Sociální schopnosti	Velmi špatné	Špatné	Dle věku	Velmi špatné	Různé
Rodinná anamnéza podobných obtíží	Málokdy	Často	Ne	Ne	?
Výskyt epilepsie	Běžný	Ne	Velmi častý	Běžný	?
Prognóza	Různá	Většinou dobrá	Velmi špatná	Velmi špatná	Různá

Adaptováno podle Hrdlička a Dudová (2015). Vysvětlivky: MR – mentální retardace, PVP – pervazivní vývojová porucha, M – muži, Ž – ženy

Tab. 4 Diagnostická kritéria MKN-10 pro dětský autismus (F84.0)

Diagnostická kritéria MKN-10 pro dětský autismus (F84.0)
A. Abnormální nebo narušený vývoj je patrný před věkem tří let, a to nejméně v jedné z následujících oblastí:
1. receptivní nebo expresivní řeč užívaná v sociální komunikaci; 2. vývoj selektivních sociálních vazeb nebo reciproční sociální interakce; 3. funkční nebo symbolická hra.
B. Celkem musí být přítomno nejméně šest symptomů uvedených pod bodem 1, 2 a 3, přičemž nejméně dva z bodu 1 a nejméně jeden jak z bodu 2, tak z bodu 3:
1. Kvalitativní abnormality v reciproční sociální interakci se projevují nejméně ve dvou ze čtyř následujících oblastí: – neschopnost přiměřeně užívat pohledu z očí do očí, výrazu tváře, postoje těla a gest k sociální interakci; – neschopnost rozvíjet (způsobem přiměřeným mentálnímu věku a navzdory hojným příležitostem) vztahy s vrstevníky, které se týkají vzájemného sdílení zájmů, aktivit a emocí; – nedostatek sociálně-emoční reciprocity, což se projevuje narušenou nebo deviantní reakcí na emoce jiných lidí, nedostatečné přizpůsobování chování sociálnímu kontextu, anebo slabá integrace sociálního, emočního a komunikativního chování; – chybí spontánní snaha o zábavu, zájmy nebo aktivity s jinými lidmi (např. ukazovat, přinášet předměty zájmu jiným lidem nebo na ně upozorňovat).
2. Kvalitativní abnormality v komunikaci jsou zřejmé alespoň v jedné z následujících oblastí: – rozvoj mluvené řeči je opožděn nebo úplně chybí a není snaha tento nedostatek kompenzovat používáním gest nebo výrazem tváře jako alternativního způsobu komunikace (často chybí předcházející komunikativní žvatláni); – relativní neschopnost začít nebo udržet konverzaci (ať už je schopnost řeči na jakékoli úrovni), kde je třeba recipročně reagovat na komunikaci jiné osoby; – stereotypní a opakující se používání jazyka nebo idiosyntaktické užívání slov nebo frází; – nedostatek různých spontánních her „jakoby“ nebo (v mládí) společenských her.
3. Omezené, opakující se a stereotypní vzorce chování, zájmů a aktivit se projevují alespoň v jedné z následujících oblastí:

<ul style="list-style-type: none"> – stálé zabývání se jedním nebo více stereotypními a omezenými zájmy, které jsou abnormální co do obsahu nebo zaměření, nebo jedním nebo více zájmy, které jsou abnormální ve své intenzitě a přesně vymezeném druhu, i když ne v obsahu a zaměření; – zdánlivě kompulzivní lpění na specifických, nefunkčních rutinách nebo rituálech; – stereotypní a opakující se motorické manýry, které zahrnují buď poklepávání, kroucení rukama nebo prsty, anebo komplexní pohyby celého těla; – zájem o části předmětů nebo nefunkční prvky hraček (jako je např. vůně, omak, hluk nebo vibrace, které vytvářejí).
<p>C. Klinický obraz nelze přičíst jiným pervazivním vývojovým poruchám: specifické vývojové poruše receptivní řeči (F80.2) se sekundárními sociálně emočními problémy, reaktivní poruše vztahů (F94.1) nebo dezinhibičnímu typu náklonnosti (F94.2), mentální retardaci (F70–F72), některé přidružené poruše emocí nebo chování, schizofrenii (F20-) s neobvykle časným vznikem a Rettově syndromu (F84,2).</p>

Tab. 5 Diagnostická kritéria MKN-10 pro Atypický autismus (F84.1)

Diagnostická kritéria MKN-10 pro Atypický autismus (F84.1)
A. Abnormální nebo narušený vývoj je patrný ve věku tří let nebo později (kritéria jako pro autismus s výjimkou věku, kdy se projeví).
B. Kvalitativní abnormality ve vzájemné sociální interakci nebo komunikaci nebo omezené, opakující se a stereotypní vzorce chování, zájmů a aktivit (kritéria jako pro autismus až na to, že nemusí splňovat kritéria pro počet oblastí abnormality).
C. Porucha nesplňuje diagnostická kritéria pro autismus (F84.0).

Tab. 6 Diagnostická kritéria MKN-10 pro Rettův syndrom (F84.2)

Diagnostická kritéria MKN-10 pro Rettův syndrom (F84.2)
A. Prenatální a perinatální období je zdánlivě normální, zdánlivě normální je i psychomotorický vývoj během prvních 5 měsíců a obvod hlavy při narození je rovněž normální.
B. Dochází ke zpomalení růstu hlavy mezi 5 měsíci a 4 lety a ke ztrátě získaných funkčních manuálních dovedností mezi 5 a 30 měsíci, což je zároveň spojeno s komunikační dysfunkcí, zhoršenou sociální interakcí a chabě koordinovanou (nestabilní) chůzí a/nebo pohyby trupu.
C. Je těžce postižena expresivní a receptivní řeč a dochází k těžké psychomotorické retardaci.
D. Dochází ke stereotypním pohybům rukou kolem střední osy (jako je např. kroutivé svírání rukou nebo „mycích“ pohybů rukou) v době, kdy se objevila ztráta účelových pohybů rukou nebo později.

Tab. 7 Diagnostická kritéria MKN-10 pro Jinou dezintegrační poruchu v dětství (F84.3)

Diagnostická kritéria MKN-10 pro Jinou dezintegrační poruchu v dětství (F84.3)
A. Vývoj je zdánlivě normální nejméně do věku dvou let. Pro diagnózu se vyžaduje, aby nejméně do dvou let existovala normální, věku přiměřená schopnost komunikace, sociálních vztahů, hry a adaptační chování.
B. Přibližně v době začátku poruchy dochází k definitivní ztrátě dříve získaných dovedností. Diagnóza vyžaduje klinicky významnou ztrátu dovedností (nejen neschopnosti užívat je v určitých situacích) alespoň ve dvou z následujících oblastí:
– expresivní nebo receptivní řeč;

<ul style="list-style-type: none"> – hra; – sociální dovednosti nebo adaptační chování; – kontrola mikce a defekace; – motorické dovednosti.
<p>C. Kvalitativně abnormální sociální fungování je zřejmé nejméně ve dvou z následujících oblastí:</p> <ul style="list-style-type: none"> – kvalitativní abnormality v reciproční sociální interakci (typu definovaného u autismu); – kvalitativní abnormality v komunikaci (typu definovaného u autismu); – omezené, opakující se a stereotypní vzorce chování, zájmů a aktivit, včetně motorických stereotypů a manýrování; – celková ztráta zájmu o předměty a okolí.
<p>D. Poruchu nelze přičíst jiným typům pervazivní vývojové poruchy, získané afázii s epilepsií, elektivnímu mutismu, Rettově syndromu nebo schizofrenii.</p>

Tab. 8 Diagnostická kritéria MKN-10 pro Aspergerův syndrom (F84.5)

<p>Diagnostická kritéria MKN-10 pro Aspergerův syndrom (F84.5)</p>
<p>A. Nepřítomnost klinicky významného celkového zpoždění mluveného nebo receptivního jazyka nebo kognitivního vývoje. Diagnóza vyžaduje, aby dítě užívalo jednotlivá slova kolem věku dvou let nebo dříve. Schopnost si sám pomoci, adaptační chování a zájem o okolí během prvních tří let by měly být na úrovni normálního rozumového vývoje. Avšak motorické milníky mohou být o něco opožděny a je obvyklá pohybová nemotornost (i když to není nutný diagnostický rys). Běžné jsou ojedinělé speciální dovednosti, týkající se často abnormálních zájmů, ale pro diagnózu se nevyžadují.</p>
<p>B. Přítomnost kvalitativního narušení vzájemné sociální interakce (kritéria stejná jako pro autismus). Kvalitativní abnormality v reciproční sociální interakci se projevují nejméně ve dvou ze čtyř následujících oblastí:</p> <ul style="list-style-type: none"> – neschopnost přiměřeně užívat pohledu z očí do očí, výrazu tváře, postoje těla a gest k sociální interakci; – neschopnost rozvíjet (způsobem přiměřeným mentálnímu věku a navzdory hojným příležitostem) vztahy s vrstevníky, které se týkají vzájemného sdílení zájmů, aktivit a emocí; – nedostatek sociálně-emoční reciprocity, což se projevuje narušenou nebo deviantní reakcí na emoce jiných lidí, nedostatečné přizpůsobování chování sociálnímu kontextu, anebo slabá integrace sociálního, emočního a komunikativního chování; – chybí spontánní snaha o zábavu, zájmy nebo aktivity s jinými lidmi (např. ukazovat, přinášet předměty zájmu jiným lidem nebo na ně upozorňovat).
<p>C. U jedince se vyskytují neobvykle intenzivní, vymezené zájmy nebo omezené, opakující se a stereotypní vzorce chování, zájmů a aktivit (kritéria stejná jako pro autismus, avšak obvykle se nevyskytuje ani pohybový manýrismus, ani zájem o části předmětů nebo nefunkční prvky hraček).</p>
<p>D. Poruchu nelze přičíst žádným jiným typům pervazivní vývojové poruchy: simplexní schizofrenii (F20.6), schizotypní poruše (F21), obsedantně-kompulzivní poruše (F42), anankastické poruše osobnosti (F60.5), reaktivní a dezinhibované přichylnosti v dětství (F94.1 a F94.2).</p>

1.5 Komorbidity

Společně se vyskytující psychiatrické poruchy oproti běžné populaci v populaci autistů převládají. Pečlivé posouzení duševního zdraví je nezbytnou součástí péče o všechny lidi autistického spektra a mělo by být integrováno do klinické praxe.

Mentální retardace. Historicky byl autismus považován za prakticky neoddělitelný od mentálního postižení. V 80. letech mělo až 69 % lidí s diagnózou autismu také diagnózu mentální retardace (Miller J. S. et al., 2013). Mentální retardace byla uváděna jako diagnóza komorbidní s dětským autismem v zastoupení 80 % případů ve studii Hrdlička M. et al. (2004). Studie Hrdlička M. et al. (2016) z let 2012–2016 dospěla k frekvenci mentální retardace 59 %, přičemž stejně jako předchozí byla i tato studie provedená v prostředí univerzitní kliniky, kde lze předpokládat větší zastoupení závažnějších případů, které se pravděpodobně častěji dostanou k diagnostice za hospitalizace. Během dvanácti let, které dělilo obě studie autora, tak zastoupení mentální retardace pokleslo o čtvrtinu, a v neklinických souborech dokonce téměř o polovinu (Hrdlička M., 2020). V prevalenční studii provedené Centrem pro kontrolu a prevenci nemocí (Baio J. et al., 2018), která zkoumala záznamy dětí s PAS, mělo 31 % dětí mentální retardaci (IQ pod 70); dále 25 % dětí vykazovalo hraniční intelektuální schopnosti (IQ 71–85) a 44 % dětí dosáhlo skóre IQ nad 85, tedy byly považovány za průměrné nebo nadprůměrné. Z uvedených dat vyplývá, že prevalence komorbidní diagnózy mentální retardace má klesající tendenci. Jedním z důvodů klesající tendence je zpřesňování diagnostických kritérií pro autismus. Za další důvod v kontextu celkového nárůstu prevalence autismu lze považovat skutečnost, že nárůst jde na vrub především lehčím případům PAS bez komorbidity s mentální retardací (Hrdlička M., 2020).

Epilepsie. Epilepsie byla prvním zdravotním stavem jasně spojeným s autismem (Gubbay S. S. et al., 1970). Tato asociace poskytla časné důkazy o tom, že autismus je neurovývojová

porucha, a pomohla zmírnit vliv falešných teorií týkajících se spojení autismu s emočně chladným rodičovstvím.

Velká studie (Viscidi E. W. et al., 2013) zkoumala téměř 6 000 autistických dětí a zjistila, že 12,5 % má epilepsii. U dětí starších 13 let se tento podíl zvýšil na 26 %. Další studie (Ewen J. B. et al., 2019) s téměř 7 000 autistickými dětmi také zjistila, že asi 10 % jedinců s PAS má epilepsii. Počet z jiných studií je velmi variabilní a pohybuje se od 2 % do 46 % (El Achkar C. M. et al., 2015). Prevalence epilepsie u PAS je nicméně nesrovnatelně vyšší než odhadované 1 až 2 % v běžné populaci (Spence S. J. a Schneider M. T. et al., 2009). V jedné studii (Woolfenden S. et al., 2012) vědci zjistili, že epilepsie byla hlášena jako příčina smrti u 7 až 30 % lidí s autismem. Až 20 % autistických lidí s epilepsií má první záchvat v dospělosti (Bolton P. F. et al., 2011). Autismus v kombinaci s epilepsií je častější u jedinců s mentálním postižením (Amiet C. et al., 2008). Kromě toho přehled studií na dětech s autismem, epilepsií a poruchami spánku naznačuje začarovaný kruh, kdy nekontrolované záchvaty ovlivňují spánek a narušení spánku zvyšuje záchvaty (Malow B. A., 2004).

I když je souvislost mezi epilepsií a autismem dobře známá, diagnóza může být náročná, protože záchvaty nejsou vždy navenek zjevné a mnoho lidí s autismem má potíže s rozpoznáním a vyjádřením příznaků. Záchvaty mohou začít v jakémkoli věku, ačkoli výzkum identifikoval dva vrcholy nástupu u dětí s autismem, a to v předškolním věku a v dospívání (Rossi G. et al., 2000). Mezi charakteristické příznaky patří nevysvětlitelné upřené zírání, ztuhnutí svalů či nedobrovolné trhnutí končetin. Mezi nespecifické příznaky pak patří ospalost nebo poruchy spánku, výrazná a nevysvětlitelná podrážděnost nebo agresivita či regrese v normálním vývoji. Stejně jako autismus je epilepsie poruchou spektra a závažnost jejích projevů se velmi liší. Kromě toho odborníci nyní rozlišují záchvaty podle místa, kde v mozku začínají, což je důležité z toho důvodu, že to ovlivňuje výběr léčby záchvatů, potenciální přínos chirurgie epilepsie, výhled a možné příčiny (Fisher R. S. et al., 2017).

Porucha aktivity a pozornosti (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD).

Tato porucha se běžně vyskytuje společně s PAS. Prevalence ADHD je odhadována mezi 28 a 61 % u PAS (Goldstein S. a Schwebach A. J., 2004; Lai M. C. et al., 2019; Lee D. a Ousley O. Y., 2006; Gadow K. D. et al., 2006; Romero M. et al., 2016), což je výrazně více, než je odhadovaná prevalence 6 až 7 % v běžné populaci (Perou C. D. C., 2013). Genetické studie navíc zjistily, že mnoho stejných variací genů, které zvyšují riziko autismu, zvyšují i riziko ADHD (Lionel A. C. et al., 2011).

Diagnóza komorbidní ADHD může být náročná, protože oba stavy zahrnují zhoršený sociální rozvoj a problémy s pozorností, učením a komunikací. Je důležité rozlišovat rysy nepozornosti a impulzivity, které jsou typické pro ADHD, od těch, které mohou být vlastní PAS, jako je roztržitost související se zvláštním zájmem nebo chováním při vyhledávání sensorické stimulace. Mezi příznaky ADHD patří přetrvávající vzorec nepozornosti, hyperaktivity a/nebo impulzivity, které interferují s každodenním životem, sociálním rozvojem a učením. Lidé s ADHD často nevěnují pozornost detailům a dělají nedbalé chyby ve škole nebo v práci. Často se zdá, že neposlouchají, když s nimi někdo mluví, mají potíže s organizováním činnosti, dodržováním pokynů a plněním úkolů, zejména těch, které vyžadují vytrvalou pozornost. Kombinace příznaků ADHD a autismu vede k významně obtížnějšímu každodennímu fungování, horšímu zdraví a celkově horší kvalitě života.

Stejně jako MKN-10, tak i DSM-4 zařadil tzv. vylučovací doložky, které specifikovaly, že někomu může být diagnostikován buď autismus, nebo ADHD, ale ne obojí. Z DSM-5 již byla vylučovací doložka odstraněna (Hrdlička M. a Dudová I., 2015) a je umožněno diagnostikovat obě poruchy u jedné osoby. Výzkum nicméně nadále zjišťuje, že diagnóza kterékoli z těchto poruch má tendenci výrazně oddálit diagnostiku a léčbu druhé z nich (Miodovnik A. et al., 2015).

Úzkostná porucha. Studie naznačují, že mezi 20 a 42 % lidí s autismem bojuje s jednou nebo více úzkostmi poruchami (Lai M. C., 2019; White S. et al., 2009; Croen L. A. et al., 2015; Romero M. et. al., 2016). V běžné populaci dle odhadů úzkostné poruchy ovlivňují 3 % dětí a 15 % dospělých (Perou C. D. C., 2013; Kessler R. C. et al., 2009). Tyto poruchy zahrnují separační úzkost, panickou poruchu a fobie (extrémní strach z určitých zvuků, míst atd.). Sociální úzkost nebo extrémní strach z nových lidí, davů a sociálních situací je u jedinců s PAS obzvláště běžný jev. Dokonce i při absenci plnohodnotné úzkostné poruchy má mnoho lidí s autismem potíže s ovládním úzkosti, jakmile ji něco spustí. U mnoha lidí je úzkost zapříčiněná jádrovými příznaky autismu, jako jsou potíže zvládat sociální situace a extrémní sensorická citlivost k hlasitým zvukům, světlům, chutím a vůním. Tato zkušenost s úzkostí může vyvolat i tzv. anticipační úzkost, když předjímání nebo jiné přemýšlení o spouštěči úzkosti vyvolává extrémní úzkost. Další rozsáhlý zdroj úzkosti u pacientů s autismem je jejich požadavek na rutinu nebo stejnost. To může vyvolat úzkost tváří v tvář změnám v rozvrhu nebo změnám v sociálním kruhu známých lidí, například nový učitel, asistent, nebo dokonce i prodavač. Doposud se většina výzkumů úzkosti u autismu zaměřila na děti a dospělé, kteří jsou verbální a mají normální až vysokou úroveň inteligence. Odborníci se shodují na potřebě dalších studií zahrnujících skupinu lidí s autismem, kteří jsou neverbální nebo minimálně verbální a mají mentální postižení. Mnoho lidí s autismem má potíže hodnotit a vyjádřit své pocity. Chování těla často poskytuje nejlepší vodítko pro rozpoznání úzkosti. Úzkost může vyvolat silné vnitřní pocity napětí, které zahrnují bušení srdce, zvýšené svalové napětí a bolesti břicha. U jedinců s autismem mohou tyto pocity vyvolat zvýšenou potřebu sebezklidnění, a to zejména opakujícím se chováním (mávání, houpání, otáčení atd.) a/nebo destruktivním či sebepoškozujícím chováním (trhání oblečení, bouchání do hlavy atd.). Podobně může být úzkost základní příčinou averze vůči novým zážitkům, které by si mohli jedinci s PAS užít (výlet na pláž, oslava narozenin atd.).

Deprese. Rozpoznání deprese u jedinců s PAS může představovat obtížný úkol (Gotham K. et al., 2014). Například „plochý“ výraz obličeje je běžným rysem autismu i deprese, stejně jako podrážděnost a sociální izolace. Ve výsledku může být obtížné vidět za autismem člověka a jeho specificky se projevující formu základní deprese. Mnoho lidí na autistickém spektru má navíc potíže s identifikací a vyjádřením svých pocitů. Znepokojující bylo zjištění (Mayes S. D. et al., 2013), že 14 % dětí s PAS ve věku 16 let nebo mladších „někdy“ nebo „velmi často“ uvažovalo o sebevraždě nebo se o ni pokoušelo. To je 28krát vyšší míra výskytu suicidálních ideací/jednání než pro podobně staré děti s neurotypickým vývojem (Mayes S. D. et al., 2013). Ani závažnost autismu, ani IQ na frekvenci suicidálních úvah neměly vliv. Léčba deprese u osob postižených autismem naznačuje, že u pacientů s autismem je větší pravděpodobnost výskytu vedlejších účinků antidepresiv (Boyd K., 2011). Mezi nejčastější patří ospalost, neklid, zvýšená podrážděnost, syndrom neklidných nohou a gastrointestinální problémy.

Gastrointestinální potíže. U dětí s autismem je pravděpodobnost, že budou trpět jedním nebo více chronickými problémy s trávicím systémem, téměř osmkrát vyšší než u neurotypicky se vyvíjejících dětí. Gastrointestinální poruchy patří mezi nejčastější zdravotní potíže spojené s autismem (Nikolov R. N. et al., 2009). Mezi potíže tohoto typu patří časté bolesti břicha, plynatost, průjem, zácpa a bolestivá stolice (Chaidez V. et al., 2014). Stejná studie také spojila chronické gastrointestinální problémy se zvýšenou závažností symptomů autismu, včetně opakovaného chování, sociálního stažení, hyperaktivity a podrážděnosti. Gastrointestinální problémy u neverbálních jedinců s PAS vytvářejí dlouhodobý zdroj bolesti, s následným zvýrazněním úzkostné symptomatiky a uzavíráním se do sebe.

Potíže se spánkem. Více než polovina dětí s autismem má jeden nebo více chronických problémů se spánkem (Cortesi F. et al., 2010; Krakowiak P. et al., 2008). Mezi tyto problémy patří obtížné usínání, časté a dlouhodobé probouzení v noci a extrémně brzké vstávání.

Problémy se spánkem u dětí s PAS jdou ruku v ruce s chováním během dne, včetně zvládnání zátěžových situací, opakujícího se chování, komunikačních obtíží, hyperaktivity, podrážděnosti, agrese a nepozornosti. To vše může zasahovat do učení a snižovat celkovou kvalitu života (Mazurek M. O. a Sohl K., 2016). Genetické studie ukazují, že jedinci s PAS mají dvakrát větší pravděpodobnost, že budou mít mutace v genech, které regulují cyklus spánku–bdění (tj. cirkadiánní rytmus) (Yang Z. et al., 2016).

Potíže s jídlem. Nedávno provedená studie udává, že 70 % dětí v autistickém spektru má problémy s krmením a/nebo jídlem, přičemž 36 % z nich mělo problémy klasifikované jako „závažné“ (Romero M. et al., 2016). Omezeními jsou jídelníček limitovaný na určité textury nebo barvy potravin a/nebo rušivé chování při jídle kvůli sensorické averzi, úzkosti (např. po dušení, dávení nebo zvracení) a tuhosti (tj. averze ke změně). Dále se vyskytují problémy s motorikou žvýkání a s polykáním či trávicí potíže, jako je pomalé vyprazdňování žaludku. Chronické přejídání je běžným problémem dětí a dospělých ve spektru autismu. Příčinou může být špatná citlivost na vnitřní podněty, jako je pocit sytosti. Averze na silné příchutě, textury a vůně může vést k nadměrné spotřebě vysoce kalorických potravin s nízkým obsahem živin. Zvýšená chuť k jídlu je navíc častým a závažným vedlejším účinkem léčivých přípravků pro agitovanost – risperidon (Risperdal) a aripiprazol (Abilify). Výsledkem je vysoký výskyt obezity, často kombinovaný s nedostatkem výživy (Shmaya Y. et al., 2015; Croen L. A. et al., 2015; Hill A. P., 2015).

V nedávno provedené metaanalýze (Lai M. C. et al., 2019) bylo hodnoceno celkem 96 studií se zaměřením na výskyt komorbidit u PAS. Bylo zkoumáno 11 kategorií souběžně se vyskytujících psychických nemocí, z nichž 8 bylo zahrnuto do metaanalýz a 3 byly popisně syntetizovány – konkrétně „Poruchy související s traumatem a stresem“, „Návykové poruchy“ a „Genderová dysforie“. Z metaanalýzy byly hlášeny následující prevalence: ADHD u 28 %, úzkostná porucha u 20 %, poruchy spánku a bdění u 13 %, nesocializovaná porucha chování u

12 %, depresivní porucha u 11 %, obsedantně-kompulzivní porucha u 9 %, bipolární porucha u 5 % a poruchy schizofrenního okruhu u 4 %.

Mezi nejvíce skličující výsledky výzkumu autismu patří přetrvávající nález předčasné úmrtnosti. Dvě nové velké studie poskytují přesvědčivé důkazy o tom, že lidé s autismem umírají až o 36 let dříve než běžná populace (Hirvikoski T. et al., 2016; Guan J. a Li G., 2017). Tyto výzkumy objasňují, že autismus sám o sobě nevede k předčasné úmrtnosti. Hlavní příčiny úmrtí spíše zahrnují mnoho fyzických a duševních nemocí popsaných výše.

Nejnovější studie zahrnovala analýzu více než 32 milionů amerických úmrtních listů, včetně úmrtních listů 1 367 lidí s autismem, kteří zemřeli v letech 1999 až 2014 (Guan J. a Li G., 2017). Tato studie zjistila průměrnou délku života člověka s autismem o polovinu kratší oproti běžné populaci, a to v průměru 36 let oproti 72 letům. Náhodné zranění bylo hlavní příčinou smrti, a to třikrát častější než v běžné populaci. Další analýza odhalila, že děti s autismem se utopily 160krát častěji než děti napříč běžnou populací.

Tato závažná zjištění podporují nálezy jiné velké studie ze Švédska (Hirvikoski T. et al., 2016). Vyšetřovatelé použili rozsáhlý švédský národní lékařský registr od roku 1997 do roku 2009 pro srovnání věku a příčin úmrtí u celkem 27 000 lidí s autismem oproti více než 2,5 milionu lidí, kteří nebyli autismem ovlivněni. Průměrný věk úmrtí lidí s autismem byl 54 let, ve srovnání se 70 lety u osob bez autismu. Výsledky studie přispívají k hromadícím se důkazům naznačujícím, že PAS představuje podstatnou ztrátu zdraví po celou dobu života. Sebevražda a epilepsie byly nejčastějšími příčinami úmrtí za vrozenými vadami, a to se sazbami osmkrát vyššími, než je celostátní průměr. Míra předčasné smrti u těch, kteří měli autismus, byla vyšší téměř u všech příčin, včetně onemocnění oběhového, dýchacího a trávicího systému. Zatímco celková předčasná úmrtnost obecně rostla s intelektuálním postižením, míra sebevražd byla výrazně vyšší u osob s normální až vysokou inteligencí.

Pozornost lékařů se nyní musí zaměřit na řešení problémů a podmínek, jimž lze předcházet a které lze léčit, jelikož statistiky jsou více než znepokojivé.

1.6 Terapie

Léčba poruchy autistického spektra (PAS) vyžaduje multimodální přístup, přičemž běžně se využívají speciálněpedagogické a behaviorální intervence. Lze indikovat aplikovanou behaviorální analýzu (ABA); psychoterapii; farmakoterapii; smyslové, řečové a jazykové intervence; a další disciplíny v závislosti na historii a potížích jednotlivce. Ačkoli přehled všech těchto modalit je nad rámec této práce, hojně je využívána především Kognitivně-behaviorální terapie (KBT) a farmakoterapie psychiatrických komorbidit u PAS.

Kognitivně-behaviorální terapie. Bylo prokázáno, že KBT snižuje úzkost u dětí s PAS a úzkostnými poruchami. Efektivní modifikace tradiční KBT pro mládež s PAS zahrnují zvýšené zapojení podpory rodičů, začlenění vizuálních pomůcek, zajištění vysoce strukturovaných a předvídatelných sezení, intenzivnější procvičování dovedností a explicitní výuku sociálních dovedností jako součást terapie (Johnco C. a Storch E., 2015; White S. et al., 2009). Využívání omezených zájmů dítěte může podpořit terapii, pomoci vysvětlit terapeutické koncepty, vytvořit konkrétní metafory a posílit účast.

Farmakologické intervence. V současné době neexistují žádné léky na základní příznaky PAS. Farmakologické intervence pro komorbidní psychiatrické stavy mohou pomoci zmírnit související příznaky a umožnit lepší zapojení jednotlivce do pedagogické a psychosociální léčby. Cíle léčby mohou zahrnovat medikamenty na úzkost, impulzivitu, hyperaktivitu, problémy se spánkem, nestabilitu nálady, depresi, agresi a sebepoškozující chování.

2 Neurozobrazovací metody

Porucha autistického spektra (PAS) je celoživotní neurovývojové onemocnění, které se objevuje v raném dětství a je poznamenáno relativně krátkou periodou, ve které kojenci přecházejí od normálního chování k definujícím rysům fenotypu u autistického batolete. Ačkoli je PAS diagnostikována na základě přítomnosti klinické psychopatologie, tak se předpokládá, že tyto charakteristické autistické projevy vnikají kvůli různým strukturálním a funkčním změnám částí mozku a jejich vzájemného propojení. Obecně panuje shoda v tom, že nástup autistických příznaků a jejich vývoj v průběhu lidského života je doprovázen rozdíly v anatomii mozku a konektivitě.

Existuje značný zájem o porozumění neurobiologii PAS, přičemž neurozobrazovací metody hrají klíčovou roli při popisu neuroanatomie a fyziologie jedinců s PAS již po více než tři desetiletí. Moderní zobrazovací technologie pomocí magnetické rezonance (MRI) v průběhu posledních desítek let poskytla možnost velmi citlivě posoudit morfologii a patologii mozku.

Své místo si MRI na poli klinickém i vědeckém vydobyla díky absenci ionizujícího záření, vynikajícímu zobrazení měkkých tkání a oproti počítačové tomografii kvalitnější kontrastní sensitivitě a prostorovému rozlišení. Nastavením parametrů sekvencí MRI je možné ve výsledném obraze zvýraznit konkrétní tkáně a posoudit tak možnou patologii. K výzkumu autistického mozku se využívá strukturální MRI (sMRI), funkční MRI (fMRI) a traktografie založená na difuzním tenzorovém zobrazování (DTI).

Predikce nástupu definovaných behaviorálních rysů u PAS zvyšuje možnost zahájení presymptomatické intervence u kojenců v období zvýšené nervové plasticity. K uvedení metody do praxe by však byly zapotřebí studie zahrnující více údajů, aby se zjistilo, zda jsou tyto fyziologické změny přítomny u všech dětí s PAS. Rovněž je nezbytná vysoká míra přesnosti vyšetření, aby se zabránilo nedostatečné nebo nadměrné diagnostice PAS u dětí.

Poskytnutí MRI jakožto diagnostického nástroje pro včasnou detekci PAS před nástupem příznaků by se mohlo ukázat jako neocenitelné pro klinickou vědu, správnou péči a léčbu autistů po celý život.

2.1 Strukturální magnetická rezonance

S nástupem strukturální MRI (sMRI) se naskytla možnost měřit objemy a určovat tvary částí mozku neinvazivně. Hledání patologických změn ve strukturálních obrazových datech se provádí pomocí celé řady různých volumetrických a morfometrických metod.

Volumetrii, čili měření objemu, lze rozdělit na celomozkovou volumetrii a na ROI volumetrii, tzn. zaměření na „oblast zájmu“ (Region of Interest, ROI). Celomozková volumetrie umožňuje zjistit celkový objem mozku in vivo, zatímco před nástupem moderních zobrazovacích metod se objem mozku měřil post mortem vypreparováním mozku malou štěrbinou a nalitím tekutiny. Pro provedení ROI volumetrie se vyžaduje manuální segmentace, tedy manuální rozdělení obrazu na jednotlivé oblasti zájmu. Detekce patologických změn těmito postupy není ohraničena předem definovanými arbitrárními hranicemi, což může být velmi výhodné zejména u takových neuropsychiatrických chorob, u nichž se mohou projevovat úskalí spojená s možnou progresí změn morfologie v průběhu onemocnění. Metoda ROI je časově náročná, pracná, subjektivní a náchylná k chybám, protože vyžaduje manuální nalezení hranic mozkových struktur, které jsou předmětem zkoumání. Chyby v měření objemu pomocí ROI jsou větší u menších struktur s komplexní stavbou, zvláště pokud nejsou anatomické hranice příliš zřetelné. S tím také souvisí skutečnost, že je obtížnější zopakovat výsledky měření a srovnat je mezi laboratořemi.

Morfometrii, čili zkoumání tvaru a povrchu struktur, lze rozdělit na morfometrii založenou na voxelu (Voxel-Based Morphometry, VBM), morfometrii založenou na deformaci (Deformation-Based Morphometry, DBM), morfometrii založenou na povrchu (Surface-

Based Morphometry, SBM) a morfometrii založenou na tenzoru (Tensor-Based Morphometry, TBM).

Voxel je analogie pixelu, přičemž pixel reprezentuje hodnotu 2D v pravidelné mřížce, zatímco voxel představuje hodnotu 3D. Cílem VBM je prostřednictvím srovnání obrazů voxel po voxelu nalézt místa s rozdílnou koncentrací šedé hmoty, popřípadě i bílé mozkové hmoty, mezi skupinami subjektů. Na rozdíl od ROI je VBM celomozkovou plně automatickou morfometrickou metodou. Pomocí VBM lze srovnávat změny v rozložení mozkové tkáně u pacientů a kontrolní skupiny na úrovni celého mozku. Výsledkem je statistická pravděpodobnostní mapa, jež znázorňuje místa, kde se statisticky významně liší rozložení šedé a bílé hmoty.

Metoda DBM hledá makroskopické rozdíly ve tvaru mozku. Je založena na srovnávání obrazů vyšetřovaných subjektů se šablonou. Dokáže popsat i malé lokální změny mezi obrazy.

Na rozdíl od předešlých metod používá SBM vícerozměrné techniky a v obrazových datech vyhledává prostorově závislé shluky voxelů. Jedná se o novou metodu strukturální morfometrie, která se užívá k výzkumu změn gyrifikace.

Metoda TBM hledá rozdíly v lokálních oblastech mozkových struktur.

Vývoj mozku u autistických dětí je atypický. Dle strukturálního zobrazení je PAS dynamické onemocnění s množstvím změn v regionálních i celomozkových objemech, které se mění s časem, od dětství až do dospělosti. Studie pomocí sMRI mohou být průřezové nebo longitudinální. V průřezových studiích se badatelé zaměřují na rozdíly mozkových struktur mezi autisty a kontrolami. V longitudinálních studiích se badatelé zaměřují na efekt věku při studiu rozdílů vývojových trajektorií mezi autisty a kontrolami.

Dle recentní práce Bölteho S. et al. (2016) bylo provedeno celkem 114 výzkumných studií se zaměřením na sMRI. Vzhledem k rozmanitosti behaviorálních projevů u PAS není

překvapující, že dosavadní studie prokázaly změny v různých oblastech centrální nervové soustavy.

Žádný výzkum doposud neodhalil strukturu mozku charakteristickou pro autismus, což znamená, že u autistických pacientů se neobjevuje žádný jednotný vzor změn. Studie struktury mozku často prokazují odlišné výsledky a mezi jednotlivci je obecně velká rozmanitost, která ve spojení s interindividuální variabilitou v časovém průběhu činí z identifikace neurobiologických základů PAS velmi obtížnou disciplínu.

Typické autistické projevy chování vznikají během vysoce dynamického období postnatálního růstu mozku (Gilmore J. H. et al., 2018; Bullins J. et al., 2016). Studie, které využívají techniku sMRI, uvádějí několik oblastí mozku, které jsou odlišné u lidí s autismem a na jejichž zkoumání se vědci více zaměřují. Nejkonzistentněji hlášené nálezy ve spojitosti s PAS jsou: (1) časně nadměrné přerůstání mozku, (2) abnormální zrání subkortikálních struktur, (3) atypický vývoj cerebella, (4) abnormality corpus callosum (CC) a (5) zvýšený objem mozkomíšního moku.

Strukturální odlišnosti u PAS již poskytují důležité diagnostické a prognostické markery, ale prozatím jen na poli výzkumu, bez uvedení do klinické praxe. Diagnostika PAS na základě MRI se jednoho dne pravděpodobně stane klíčovou, ale zároveň finančně nákladnou metodou.

2.1.1 Časný nadměrný růst mozku

Časně zvětšení mozku u PAS je doprovázeno významným zvětšením obvodu hlavy (Lainhart J. E. et al., 1997) a přetrvává do věku 5 až 6 let, po kterém již nedochází k významnému zvýšení celkového objemu mozku (Courchesne E. et al., 2001). Zdá se tedy, že maturační trajektorie mozku u PAS se odchylojí od typické trajektorie vývoje mozku. Přesněji řečeno, časně neurovývojové odchylky u PAS jsou charakterizovány zvětšeným objemem mozku,

dokud se křivky růstu neprotnou během pozdějšího dětství. Prerůstání mozku bylo identifikováno u dospívajících a dospělých s PAS již před více než dvěma dekadami (Emerson R. W. et al., 2017; Piven, 1995; 1996) a tyto nálezy byly rozšířeny i na malé děti (Piven J. et al., 1992; Courchesne E. et al., 2001; Sparks B. F. et al., 2002; Akshoomoff N. et al., 2004; Hazlett H. C. et al., 2005; Bloss C. C. et al., 2007; Nordahl C. W. et al., 2011; Hazlett H. C. et al., 2011; Schumann C. M. et al., 2010), s konvergentními důkazy napříč studii, které naznačují, že prerůstání mozku u dětí s PAS je přítomno již ve věku 2 let. Tyto rané průřezové neurovizuální nálezy byly potvrzeny i rozsáhlými longitudinálními studii vývoje mozku u PAS. Nálezy dále naznačují, že po období časného prerůstání mozku u PAS může následovat období zpomaleného nebo zastaveného růstu během raného a pozdního dětství, po kterém následuje období zrychleného poklesu v celém objemu mozku po zbývající dobu života (Lange N. et al., 2015).

Většina studií, které se doposud objevily, byly provedeny až po diagnostikování PAS a měly průřezový model s širokým věkovým rozmezím. Vědci se domnívali, že časný růst mozku u PAS je způsoben: (1) zrychlenou expanzí kortikálního povrchu, (2) zvýšenou tloušťkou kortikální vrstvy nebo (3) kombinací obou. Vzhledem k tomu, že vývoj mozku u PAS je vývoj nelineární a dynamický (Piven J. et al., 2017; Wolff J. J. et al., 2013; 2018; 2013; Swanson M. R. a Piven J., 2017), byla potřeba prozkoumat patogenezi tohoto prerůstání mozku nejlépe od narození, proto vstoupily do popředí prospektivní studie mozku.

Prospektivní studie zobrazování mozku u kojenců s vysokým familiárním rizikem autismu odhalily důležité poznatky o neurobiologii vývoje PAS a ukázaly velkou budoucnost jak pro presymptomatickou detekci, tak i pro načasování identifikace a určení povahy včasné intervence. Tyto prospektivní studie těží z dosavadních poznatků o genetickém základě PAS a zkoumají vysoce rizikové mladší sourozence již diagnostikovaných autistických jedinců, a to

v co nejkratším možném odstupu od narození. Tito obzvláště rizikovní mladší sourozenci mají 19% šanci, že se u nich PAS také manifestuje (Ozonoff S. et al., 2011).

V nedávno provedené studii (Hazlett H. C. et al., 2017) výzkumný tým analyzoval data u 106 vysoce rizikových a 42 nízkorizikových dětí, aby hledal libovolnou souvislost mezi diagnózou PAS stanovenou ve 24 měsících a výskytem klinických příznaků v raném dětství. Tým zjistil, že u 15 kojenců, u nichž byla později diagnostikována PAS, došlo ke znatelným změnám mozku. Patřila mezi ně **hyperexpanze kortikální povrchové plochy ve věku přibližně 6 až 12 měsíců a nadměrný růst mozku mezi 12 a 24 měsíci. Míra rozšíření povrchové plochy od 6 do 12 měsíců také korelovala s celkovým objemem mozku ve věku 24 měsíců.** Mezi vysoce rizikovými a nízkorizikovými dětmi však nebyl žádný rozdíl v růstu celkového objemu mozku ve fázi vývoje 6 až 12 měsíců. Vědecký tým Hazlett H. C. et al. (2017) dospěl k závěru, že k časným změnám mozku došlo během období, kdy se autistické chování poprvé objevuje v kojeneckém období, a že **časná postnatální hyperexpanze kortikálních povrchových oblastí se jeví jako jeden z klíčových indikátorů vývoje mozku u autistických dětí.** Tato zjištění přímo podporují hypotézu generovanou již dřívější prací, že kortikální hyperexpanze podporuje nadměrný růst mozku u PAS (Nordahl C. W. et al., 2011).

Uvedená studie (Hazlett H. C. et al., 2017) poskytuje pozitivní důkaz konceptu, že MRI mozku může potenciálně pomoci dřívější diagnostice kojenců s PAS. Klasifikační algoritmus, který byl vytvořen pro účely studie při předpovědi diagnostického výsledku PAS ve věku 24 měsíců, se opíral především o měření růstu regionální kortikální povrchové plochy ve věku od 6 do 12 měsíců. Tento algoritmus správně predikoval diagnózu u vzorku 106 kojenců s vysokým rizikem PAS (15 dostalo diagnózu ve věku 24 měsíců) s 88% senzitivitou, 95% specificitou a 81% pozitivní prediktivní hodnotou. Tato studie je pozoruhodná ze dvou hlavních důvodů: (1) významně překonala v predikci diagnostických výsledků v prvních 2

letech života předpověď diagnózy na základě behaviorálních příznaků (Ozonoff S. et al., 2009; Chawarska K. et al., 2014; Pandey J. et al., 2008; Zwaigenbaum L. et al., 2009) a (2) využívala vlastnosti odvozené ze standardní sMRI.

V novodobých studiích, kde se tloušťka a povrch mozkové kůry pojímají odlišně, bylo hlášeno zvětšení zejména povrchu mozkové kůry frontálních, temporálních a parietálních laloků u 2letých dětí s PAS (Hazlett, H. C. et al. 2011). Tyto nálezy byly obdobné i u souboru 3letých chlapců s PAS (Ohta H. et al., 2016). Novější studie prokázala jak zrychlení celkové expanze kortikální povrchové plochy, tak zejména zrychlení expanze v okcipitálním, temporálním a frontálním laloku u kojenců, u nichž se později vyvinula PAS, přičemž výrazné zrychlení expanze je patrné i ve zrakové kůře (Hazlett H. C. et al., 2017). Dohromady tyto nálezy podporují patologickou hyperexpanzi kortikální povrchové plochy u PAS.

Žádná z výše uvedených studií (Hazlett H. C. et al., 2011; Ohta H. et al., 2016) nenalezla rozdíly v kortikální tloušťce mezi kojenci a batolaty s PAS a kontrolami. Na základě výzkumů kortikální tloušťky mozkové kůry u kojenců a batolat je pravděpodobné, že se neobvyklé vzorce kortikální tloušťky u PAS objevují někdy po 3 letech věku a poté budou následovat dynamický vývojový vzor.

Existuje rostoucí počet histologických studií mozkové kůry, které poskytují pohled na buněčnou architekturu autistického mozku. Tyto histologické studie spojují autistický mozek s následujícími nálezy: (1) porucha sloupcovité organizace (minisloupce) mozkové kůry (Buxhoeveden D. P. et al., 2006; Casanova M. F. et al., 2002; 2006); (2) variace v neuronální hustotě, jako jsou zvýšené počty neuronů v prefrontální kůře (Courchesne E. et al., 2001); a (3) abnormální buněčné vzory na hranici kortikální šedé a bílé hmoty u PAS (Avino T. A. a Hustler J. J., 2010). Takové rozdíly v neuronální hustotě napříč kortikálními vrstvami mohou odrážet přítomnost nadpočetných neuronů pod kortikální vrstvou, potenciálně v důsledku migračních deficitů a/nebo neúspěšné apoptózy v rozvíjející se kůře.

Souhrnně lze konstatovat, že nálezy poskytnuté histologickými studii implikují abnormality buněčných mechanismů, které řídí kortikální vývoj u PAS a zejména pak mechanismy, které jsou základem expanze mozkové kůry, což může přispívat k časnému přerůstání mozku u PAS (Casanova M. F., 2014).

2.1.2 Abnormální zrání subkortikálních struktur

Strukturální MRI konzistentně uvádí abnormality v následujících oblastech: (1) amygdala, (2) hipokampus, (3) nucleus caudatus a (4) thalamus.

O roli amygdaly jakožto klíčové oblasti v sociálním mozku a o její patofyziologii je značný zájem, přesto existuje relativně málo studií zabývajících se vývojem amygdaly a dalších subkortikálních oblastí mozku na počátku života s PAS. Studie uvádějí důkazy o oboustranném zvětšení amygdaly a hipokampu u souboru 3letých až 4letých dětí s PAS, i když po úpravě na celkový objem mozku byl pouze objem amygdaly v podskupině dětí se závažnějšími symptomy PAS klasifikován jako zvětšený (Sparks B. F. et al., 2002).

Studie neuroanatomických oblastí opakovaně uvádějí, že amygdala dětí s PAS je významně zvětšena v porovnání s kontrolami (Nordahl C. V. et al., 2012) a že nárůst objemu amygdaly je doprovázen závažnějšími poruchami v sociální a komunikační doméně (Schumann C. M. et al., 2009). Podobné nálezy byly hlášeny v jiné studii batolat s PAS, kde zvýšená velikost amygdaly souvisí se závažností sociálních a komunikačních deficitů (Munson J. et al., 2006). V jedné longitudinální studii (Mosconi M. W. et al., 2009) byla zkoumána asociace autistického chování u batolat s PAS ve věku 2 až 4 let a bylo hlášeno zvětšení amygdaly přítomné stabilně po celé předškolní období. Na rozdíl od jiných dřívějších studií ale bylo zjištěno, že zvýšený objem amygdaly má spojitost s lepší schopností sdílené pozornosti u dětí s PAS.

Na neuroanatomické úrovni se ukázalo, že u předškoláků s PAS se projevují rozdíly mezi pohlavími. Ve studiích zkoumajících strukturální neuroanatomii PAS je důležité vzít v úvahu pohlaví, protože nálezy z neurovizuálních vyšetření provedených většinou nebo pouze u mužů se nemusí nutně vztahovat i na ženy (Retico A. et al., 2016). Zejména nedávná studie identifikovala úzkou pozitivní korelaci mezi objemem amygdaly a internalizačními problémy u dívek, ale ne u chlapců s PAS (Nordahl C. W. et al., 2020), což naznačuje vztahy mezi mozkem a chováním specificky závislé na pohlaví.

Ve studii chlapců ve věku 18 až 42 měsíců bylo zjištěno, že několik subkortikálních struktur má zvýšený objem ve srovnání s typicky se rozvíjejícími kontrolami, včetně amygdaly (zvětšení o 20 %), nucleus caudatus, globus pallidus a putamen (Hazlett H. C. et al., 2009). V jiné studii (Qiu T. et al., 2016) bylo zaznamenáno bilaterální rozšíření nucleus caudatus ve skupině dětí ve věku 2 až 4 let ve srovnání s dětmi s rozvojovým zpožděním. Pote I et. al. (2019) zaznamenali celkové rozšíření subkortikálních oblastí u 4měsíčních až 6měsíčních kojenců s vysokým familiárním rizikem PAS, včetně kojenců, kteří nerozvinuli PAS. Větší objemy byly spojeny se zvýšeným omezeným a opakujícím se chováním po 36 měsících. Studie kojenců se zvýšeným rodinným rizikem PAS zjistila rozdílné asociace mezi objemy amygdaly, thalamu a nucleus caudatus ve věku 1 roku a jazykovými schopnostmi ve věku 2 let u kojenců, kterým byla později diagnostikována PAS, ve srovnání s těmi, kteří měli pouze jazykové zpoždění (Swanson M. R., 2017). Zvětšený objem a zrychlení růstu nucleus caudatus a korelaci se závažností opakovaného chování uvádí i Langen M. et. al. (2007, 2014).

2.1.3 Cerebellum

Podle metaanalýzy 17 zobrazovacích studií (Stoodley C. J., 2014) mají jedinci s PAS změny ve velikosti mozečku. Vědci dlouho nevěděli, co si o těchto nálezech myslet. Bylo těžké

srovnat pojem autismus jako stav ovlivňující komunikační a sociální dovednosti s rolí mozečku jako motorového uzlu. Vědci si dlouho o mozečku mysleli, že je nevinným pozorovatelem, ale nyní zjišťují, že hraje roli také v poznávání a sociální interakci. Některá zjištění naznačují, že motorické problémy jsou ve skutečnosti větší součástí autismu, než bylo původně předpokládáno. Vědci vysledovali spojení mezi mozečkem a sociálními mozkovými okruhy a spojili narušení těchto obvodů s autismem nebo jeho zvláštnostmi. Mezitím údaje o chování naznačují, že mozeček kalibruje sociální dovednosti způsobem, který je analogický jeho roli v pohybu. Znalost významu zapojení mozečku u autismu také inspiruje hledání nových způsobů léčby, přičemž návrhy sahají od elektrické transkraniální stimulace mozečku až po formování mozečkových obvodů prostřednictvím videoher na základě tréninku vizuálně-motorického systému pomocí tanečních pohybů.

Cerebelární strukturální abnormality na MRI byly často hlášeny u starších dětí a dospělých s PAS (Fatemi S. H. et al., 2012; Scott J. A. et al., 2009), ačkoli se tyto studie lišily v názoru vlivu na psychopatologii. Podobnou nekonzistenci hlásily i studie kojenců a batolat. Studie 3letých až 4letých dětí zjistila, že děti s PAS spadaly mezi typicky se rozvíjející děti a měly nejnižší objemy mozečku, zatímco děti se zpožděním vývoje měly největší objemy mozečku. Vědci zkoumali asociace mezi objemy mozečku a chováním dítěte, ale nenalezli žádnou spojitost (Webb S. J. et al., 2009). Několik dalších studií však nenašlo žádné rozdíly v objemech mozečku mezi případy dětí s PAS a kontrolami ve věku 18 měsíců až 5 let po úpravě na celkovou velikost mozku (Sparks B. F. et al., 2002; Hazlett H. C. et al., 2005; 2011).

Souhrnně tato zjištění naznačují, že mohou existovat cerebrální abnormality, ale k dosažení konsenzu v literatuře bude zapotřebí další práce. Zjištění navíc velmi závisí na statistickém modelování a studie by měly pečlivě kontrolovat celkovou velikost mozku, aby bylo zajištěno, že nálezy objemového zvětšení jsou specifické pro mozeček.

2.1.4 Corpus callosum

Corpus callosum je v podstatě informační nervový trakt, který přenáší velký objem nervové komunikace mezi hemisférami mozku. Je to tlustý svazek nervových vláken, který přemostňuje pravou a levou polovinu mozku. Je to také největší mozkový trakt bílé hmoty, který spojuje různé oblasti mozku. Od 90. let 20. století odhalilo mnoho studií důležitost corpus callosum, a zejména jeho význam pro komunikaci mozku. Existuje řada studií spojujících corpus callosum s autismem. V nedávné studii bylo zjištěno, že předškoláci s autismem, kteří mají malý corpus callosum, mají také závažnější rysy autismu než ostatní ve spektru (Giuliano A. et al., 2018). Zobrazovací studie také důsledně ukazují, že corpus callosum má horší strukturální integritu u dětí školního věku a dospělých s autismem než u kontrol (Travers B. G. et al., 2012). Studie u 3letých až 4letých dětí zjistila, že střední část těla corpus callosum byla nepoměrně malá vzhledem k celkové velikosti mozku u dětí s PAS ve srovnání s typicky se vyvíjejícími kontrolami, a to se zmenšenou plochou v celé struktuře (Boger-Megiddo I et al., 2006). Novější longitudinální studie 3letých až 5letých dětí potvrdila tato zjištění a uvedla, že děti s PAS měly menší regiony corpus callosum určené pro vlákna vedoucí do horní frontální kůry ve srovnání se svými typicky se vyvíjejícími vrstevníky (Nordahl C. W. et al., 2015).

V jediné prospektivní studii u kojenců (Wolff J. J. et al., 2015) bylo zjištěno, že tloušťka corpus callosum byla významně větší ve věku mezi 6 a 12 měsíci, ale nikoli po dosažení věku 24 měsíců, u kojenců s familiárním rizikem, u kterých se vyvinula PAS. Nejvýznamnější skupinové rozdíly přitom byly zjištěny v přední oblasti corpus callosum vedoucí do prefrontální kůry. Stejná studie také zjistila, že průřezová měření plochy a tloušťky ve věku 6 měsíců korelovala s mírou omezeného a opakujícího se chování po dosažení 24 měsíců u kojenců, u kterých se rozvinulo PAS. Dohromady tato zjištění naznačují, že vývoj corpus callosum odráží dynamický proces, při kterém se velikost corpus callosum u jedinců, u nichž

se rozvine PAS, ve srovnání s kontrolami zvýší v prvním roce života, normalizuje ve věku 2 let a zmenší během třetího roku života.

2.1.5 Zvýšený objem extraaxiální mozkomíšní tekutiny

Nedávné studie zjistily přebytek mozkomíšní tekutiny v subarachnoidálním prostoru obklopujícím kortikální povrch mozku v prvním roce života u kojenců, u nichž se vyvinula PAS. Nadbytek této extraaxiální mozkomíšní tekutiny může přispět ke zvětšení hlavy. Původní studie popisující tento fenomén v časném postnatálním životě (Shen M. D. et al., 2013) hodnotila vývoj mozku a chování v souboru 55 kojenců, z toho 33 s rodinným rizikem PAS a 22 kontrol. Studie hlásila zvýšení objemu extraaxiální mozkomíšní tekutiny v 6 měsících a perzistenci do 24 měsíců u jedinců, u kterých se vyvinula PAS. Výzkumníci rovněž uvedli, že míra zvýšení objemu extraaxiálního mozkomíšního moku v 6 měsících souvisela se závažností PAS při diagnostickém hodnocení.

Tato zjištění byla replikována v mnohem větší nezávislé skupině kojenců, kde celkový soubor čítal 343 jedinců, z toho 221 s rodinným rizikem PAS a 122 kontrol. Ti, u kterých se PAS vyvinula (47 jedinců), měli ve srovnání s kontrolami o 18 % více mozkomíšní tekutiny extraaxiálně ve věku 6 měsíců. Autoři studie rovněž uvedli, že extraaxiální mozkomíšní tekutina byla neúměrně zvýšena (o 25 % vyšší než u kontrol) u kojenců, u nichž se projeví nejzávažnější příznaky PAS (Shen M. D. et al., 2017). V další studii stejný tým vědců (Shen M. D. et al., 2018) rozšířil tyto poznatky na komunitně zjištěný soubor 2letých až 4letých dětí s PAS. Přírůstky v extraaxiální tekutině byly u dětí s PAS s rodinným rizikem téměř identické jako u dětí s PAS bez rodinného rizika a přetrvávaly až do věku 3 let. Dále autoři studie zjistili, že zvýšené množství extraaxiálního mozkomíšního moku bylo spojeno s většími problémy se spánkem a nižší neverbální schopností u dětí s PAS. Dohromady tyto studie

poskytují důkaz, že množství extraaxiální mozkomíšní tekutiny je v raném životě robustním mozkovým biomarkerem PAS, který si zaslouží další výzkumnou práci.

2.2 Funkční magnetická rezonance

Funkční magnetická rezonance (fMRI) je moderní zobrazovací a potažmo i vyšetřovací metoda. Zobrazování pomocí fMRI se začalo rozvíjet především v poslední dekádě 20. století a značně obohatilo poznání v oblasti kognitivních neurověd a klinické neurofyziologie. Mapování se provádí buď na základě změny prokrvení dané oblasti (tj. perfuze), nebo na základě změny oxygenace krve (tzv. BOLD efekt). Druhý zmiňovaný způsob dal jméno zobrazování BOLD fMRI, což je dnes nejčastější přístup, který se takřka stal synonymem pro obecnější název fMRI. Metoda BOLD fMRI umožňuje na základě změny oxygenace krve a lokálního krevního průtoku nepřímo detekovat ty části mozkové kůry, které se podílejí na provádění kognitivní, motorické či jiné úlohy vykonávané měřeným subjektem.

Řada studií fMRI během kognitivních úkolů nebo při reakci na vizuální či sluchové podněty naznačuje, že jedinci s PAS používají ke zpracování určitých typů informací různé kognitivní strategie a v některých případech různé oblasti mozku (Lainhart J. E. et al., 2006; Schultz R. T., 2005). Pomocí fMRI se ukázala například přítomnost abnormalit v rozpoznávání tváří a exekutivních funkcích u vysoce fungujících dospělých s PAS (Brambilla P. et al., 2004).

Hypoaktivace fusiformního gyru během rozpoznávání tváří u jedinců s PAS je jedním z nejkonzistentnějších nálezů (Schultz R. T., 2005). Ve shodě s abnormalitami v aktivaci amygdaly tento nález může souviset s abnormalitami fixace pohledu, které jsou pozorovány u lidí s PAS (Dalton, 2005). Dále lze fMRI využít k identifikaci narušeného propojení mezi různými kortikálními oblastmi v mozku lidí s PAS (Castelli F. et al., 2002; Just M. A. et al., 2004; Koshino H. et al., 2005). V poslední době se někteří výzkumníci pokoušeli vysvětlit

deficity empatie, napodobování a řeči jako abnormality ve fungování zrcadlových neuronových systémů (Ramachandran V. S. a Oberman L. M., 2006). Tyto systémy jsou nově objevená podmnožina buněk nalezených v několika oblastech mozku, které jsou výrazně aktivní, když jednotlivec jednoduše pozoruje činy jiného. Mohou také hrát roli ve schopnosti rozpoznávat výrazy tváře, vcítit se do jiných lidí nebo „zrcadlit“ pocity druhých. Tyto funkční rozdíly v mozku naznačují zajímavé vazby mezi neuroanatomickým substrátem a charakteristickými klinickými rysy lidí s PAS.

Ve studii funkční konektivity klidového stavu v celém mozku jedinců s PAS (Chen M. D. et al., 2018) byly odhaleny dva atypické okruhy u malých dětí s PAS, konkrétně: (1) oblasti mozku zapojené do sociálního poznávání vykazují nedostatečnou konektivitu a (2) smyslově-motorické a vizuální oblasti mozku vykazují nadměrnou konektivitu u PAS. Autoři studie použili podpůrnou vektorovou regresní analýzu, aby ukázali, že tyto dva okruhy byly v jejich vzorku odlišně příbuzné a předvídaly individuální sociální deficity a omezené chování. Tato zjištění naznačují narušenou funkční konektivitu nervových obvodů zapojených do sociálních a senzomotorických procesů u malých dětí s PAS.

Další studie zkoumající funkci sociální mozkové sítě zjistila, že novorozenci s rodinnou anamnézou PAS vykazovali významně větší nervovou aktivitu v pravé fusiformní a levé parietální kůře a na věku závislé změny v aktivitě v cingulu a insule (Ciarrusta J. et al., 2019). Není ale jasné, zda jsou tyto vzorce specifické pro vývoj časně PAS, protože diagnostický výsledek kojenců nebyl hlášen. Oslabená funkční konektivita amygdaly a několika oblastí mozku zapojených do sociální komunikace a opakovaného chování byly také hlášeny u chlapců s PAS s průměrným věkem 3,5 roku (Shen M. D. et al., 2016).

Nedávno byla demonstrována slibná možnost použít vyšetření propojení mozku v klidovém stavu jako biomarker PAS, kdy prvky funkční konektivity u 6měsíčních dětí dokázaly přesně předpovědět diagnostický výsledek ve 24 měsících věku (Emerson R. W. et

al., 2017). Funkční prvky konektivity zde byly odvozené ze spojení souvisejících s psychopatologií PAS, konkrétně ze skóre týkající se míry sociálního chování, jazyka, motorického vývoje a opakovaného chování. Tato studie ukazuje, že mozkové funkce v kojeneckém věku lze použít k přesné předpovědi, u kterých vysoce rizikových kojenců bude později diagnostikován autismus. Pomocí technik strojového učení, které identifikují vzorce matric ve funkčních spojeních mozku, dokázala studie předvídat diagnostický výsledek s 82% senzitivitou, 95% specificitou a 100% pozitivní prediktivní hodnotou ve vzorku 59 vysoce rizikových kojenců, což správně předpovídalo 9 z 11 kojenců, kterým byla diagnostikována PAS ve věku 24 měsíců. Tato zjištění musí být replikována, ale představují důležitý krok k včasné identifikaci osob s autismem, než se projeví jeho charakteristické příznaky.

2.3 DTI

Zobrazení tenzorů difuze (Diffusion Tensor Imaging, DTI) je poměrně nová metoda MRI, jejíž technické základy byly poprvé popsány v roce 1994. Jedná se v současné době o jedinou metodu, která je schopna pomocí vizualizace zobrazit nervové dráhy bílé hmoty mozku a míchy a která zároveň dokáže detekovat jemné strukturální abnormality bílé hmoty, přičemž v tomto směru disponuje vyšší senzitivitou v porovnání s konvenčním zobrazením MRI.

Metoda DTI vychází z principů difuzně váženého zobrazení (Diffusion Weighted Imaging, DWI). Proces difuze představuje náhodný pohyb molekul vody ve tkáni, což se označuje jako tzv. Brownův pohyb. Difuze je ovlivňována mnoha faktory: existují velké rozdíly v difuzivitě molekul vody v různých tkáních a v některých případech též mezi normální a patologicky změněnou tkání stejného druhu. Sekvence DWI umožňují zobrazení procesu difuze za pomoci zvláštních přídatných magnetických gradientů, které konvenční sekvence MRI neobsahují. V okrcích tkáně, které obsahují převážně stacionární protony vodíku vázané v molekulách vody, způsobí symetrické, opačně orientované magnetické gradienty rozfázování a opětovné

sfázování spinů, a tudíž nedojde k žádnému úbytku signálu. Náhodný pohyb molekul vody v oblastech s vysokým stupněm difuze oproti tomu vede k nedokonalému sfázování spinů a následným fázovým posunům, což v konečném výsledku způsobuje pokles intenzity signálu. Čím výraznější je tedy difuze ve tkáni, tím nižší je intenzita signálu výsledného obrazu DWI. Restrikce difuze naopak působí hyperintenzitu.

Výpočetní zpracování naměřených dat umožní stanovit směr, ve kterém difuze molekul vody probíhá nejnadhěji. Bílá hmota mozku a míchy představuje z hlediska difuze vysoce anizotropní prostředí vzhledem k paralelnímu průběhu axonů. Je nasnadě, že molekuly vody v tomto prostředí daleko snáze difundují podél dlouhé osy svazků než napříč svazky. Dominantní směr difuze v bílé hmotě proto v zásadě odpovídá směru průběhu nervových drah.

Pro DTI je specifickým parametrem tzv. frakční anizotropie, jež vyjadřuje míru směrové závislosti procesu difuze. Jde o relativní veličinu nabývající hodnot v rozmezí 0 až 1. Čím je tato hodnota vyšší, tím vyšší je anizotropie a směrové uspořádání struktury zobrazované tkáně. V současnosti je frakční anizotropie jeden z nejčastěji používaných parametrů ve výzkumu patologie bílé hmoty.

Pomocí DTI vědci zkoumají konektivitu a integritu bílé hmoty u PAS. Většina studií DTI u subjektů s PAS uvádí sníženou integritu bílé hmoty, což má za následek nižší frakční anizotropii a/nebo vyšší průměrnou difuzivitu v traktech předních, zadních a mezisférických vláken s dlouhým dosahem (Yamasaki T. et al., 2017). Avšak v malé studii se 7 dětmi ve věku od 1 roku do 3 let bylo zjištěno (Bashat B. et al., 2007), že děti s PAS měly větší frakční anizotropii. Toto zjištění odráží stupeň přímé difuze vody v mozku a svědčí o zralejších vlastnostech bílé hmoty v corpus callosum, kortikospinálním traktu a capsula interna i externa ve srovnání s typicky se vyvíjejícími dětmi. Tento nález je v rozporu s nálezem ve studiích dospělých, které obecně uváděly sníženou frakční anizotropii u jedinců s PAS (Travers B. G.

et al., 2012), ale později byly původní výsledky podpořeny dalšími nezávislými studiemi. Jedna studie (Weinstein M. et al., 2011) uvedla, že děti s PAS mladší 6 let mají ve srovnání s kontrolami zvýšenou frakční anizotropii u mnoha svazků vláken, včetně cingula, corpus callosum a fasciculus longitudinal superior. Jiná studie (Xiao Z. et al., 2014) zaznamenala podobná zjištění se zvýšenou frakční anizotropií v corpus callosum, cingulu a limbickém systému u batolat s PAS. Další studie uvádí zvýšenou frakční anizotropii ve frontální, temporální a subkortikální oblasti u malých dětí s PAS ve srovnání s dětmi s vývojovým zpožděním (Conti E. et al., 2017). Podle další novější studie 97 batolat, z toho 68 s PAS a 29 kontrol, byla frakční anizotropie ve vláknech corpus callosum vedoucích do temporálního laloku významně větší u batolat s PAS (Fingher N. et al., 2017).

Dvě longitudinální studie vnesly do otázky frakční anizotropie světlo a odhalily dynamickou povahu vývoje bílé hmoty u PAS. Výzkumný tým (Wolff J. J. et al., 2012) použil vysoce rizikové jedince k prospektivní studii, ve které sledoval 92 kojenců s rodinným rizikem PAS ve věku 6, 12 a 24 měsíců. Výzkumníci hlásili rozsáhlé významné rozdíly v růstových trajektoriích u hlavních svazků vláken bílé hmoty u kojenců, u nichž se vyvinula PAS, ve srovnání s těmi bez PAS. Děti diagnostikované s PAS vykazovaly zvýšenou frakční anizotropii ve věku 6 měsíců, následovanou pomalejším zráním ve věku 24 měsíců. Také studie 1letých až 4letých hlásila abnormální změny frakční anizotropie související s věkem, s vyšší frakční anizotropií v mladším věku a poté pomalejšími změnami (Solso S. et al., 2016). Obě studie společně naznačují, že PAS je charakterizována zvýšenou frakční anizotropií v prvním roce života, s následným zpomalením maturace, které může nakonec vést ke sníženým hodnotám frakční anizotropie pozorovaným u starších dětí a dospělých.

Výzkumy s pomocí DTI podpořily názor, že bílá hmota je považována v lidském mozku za síť neboli konektom. Tým vědců zkoumal vlastnosti sítě bílé hmoty u dětí ve věku 2 let a zjistil, že batolata s PAS mají ve srovnání s kontrolami sníženou regionální a globální

efektivitu, zejména v oblastech senzorického zpracování v okcipitálním a temporálním laloku (Lewis J. D. et al., 2014). V následné studii výzkumníci rozšířili tato zjištění již na 6měsíční kojence, u nichž se vyvinula PAS, aby odhalili nedostatky v účinnosti sítě bílé hmoty (Lewis J. D. et al., 2017).

U malých dětí s PAS roste počet prací spojujících vývoj bílé hmoty a chování souvisejícího s PAS. Nedávná studie uvedla, že vývojové změny frakční anizotropie v cerebelárních vláknech a corpus callosum u kojenců s PAS byly pozitivně spojeny s omezeným a opakujícím se chováním a odpovědí na smyslové podněty (Wolff J. J. et al., 2017).

Další studie zjistila, že vizuální orientace ve věku 7 měsíců byla spojena s mikrostrukturální organizací splenia u corpus callosum, ale pouze u dětí bez diagnózy PAS, což může naznačovat aberantní funkční specializaci vizuálních obvodů u PAS (Elison J. J. et al., 2013). Jiný výzkum prokázal neefektivnost propojení bílé hmoty, zejména v podélném směru v temporálních oblastech, přičemž neefektivní propojení bylo spojeno se závažností příznaků po 24 měsících věku (Lewis J. D. et al., 2017). Taktéž v další studii bylo hlášeno, že integrita bílé hmoty v temporálních segmentech corpus callosum byla spojena s výslednými měřítky závažnosti PAS v pozdějším věku (Fingher N. et al., 2017).

Byly provedeny i studie zaměřené na souvislost patologie bílé hmoty a řeči. Bílá hmota byla studována u 104 chlapců předškolního věku s PAS, přičemž studie uváděla, že frakční anizotropie fasciculus longitudinal inferior bilaterálně se v rámci skupiny PAS liší na základě jazykové úrovně a byla spojena s individuálními rozdíly v jazykových skóre (Naigles L. R. et al., 2017). V nedávné studii, kde předmětem výzkumu bylo porovnat mozkovou konektivitu u dětí s PAS, vývojovou dysfázií a zdravými kontrolami, byly identifikovány odlišnosti v mikrostruktuře bílé hmoty v levém fasciculus longitudinal inferior u dětí s PAS a s vývojovou dysfázií (Hrdlička M. et al., 2019).

V další nedávné studii vývoje jazyka a bílé hmoty (Liu J. et al., 2019) byly hlášeny pozměněné lateralizační vzorce v jazykových traktech u kojenců s rodinným rizikem PAS, a to s lateralizací frakční anizotropie u 6týdenních dětí v souvislosti s jazykovou úrovní v 18 měsících a symptomatikou PAS v 36 měsících, i když není jasné, jak to souvisí se symptomatikou nad diagnostickou hranicí. Tato zjištění naznačují, že narušení chování u PAS může být výsledkem různých změn ve vývoji bílé hmoty, které si zaslouží další zkoumání.

3 Výtěžek rutinní magnetické rezonance mozku v rámci diagnostiky PAS

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 regresi a/nebo mikrocefalii (Schaefer, 2013).

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. 9 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 %

Studie autorů **Challman T. D. et al. (2003)** byla provedena s cílem využít výsledky lékařských vyšetření pacientů s diagnostikovanou pervazivní vývojovou poruchou (PVP). Blíže se studie zaměřovala na 2 skupiny PVP, klasifikované dle v té době platného manuálu DSM-4, a to s (1) Pervazivní vývojovou poruchou jinak nespecifikovanou (Pervasive Developmental Disorder – Not Otherwise Specified, PDD-NOS) a (2) Autistickou poruchou (Autismus). Obecně je PVP spektrem stavů, které se vyznačují různým stupněm narušení sociální interakce a komunikace, spolu s omezeným rozsahem zájmů a aktivit. Klasický autismus zahrnuje významné abnormality ve všech těchto třech doménách. Dále DSM-4 kategorizuje několik dalších poruch v rámci autistického spektra: (1) Aspergerův syndrom, (2) Dětská dezintegrační porucha, (3) Rettův syndrom a (4) Pervazivní vývojová porucha jinak nespecifikovaná. Termín „PVP jinak nespecifikovaná“ se obvykle používá k popisu dětí, které vykazují určité autistické rysy, ale nedosahují prahové hodnoty pro diagnózu autismu, a které nesplňují kritéria pro žádnou z dalších podmínek ve spektru. Hranice v DSM-4 mezi těmito poruchami byly nejasné, zejména pokud šlo o autismus, PVP jinak nespecifikovanou a Aspergerův syndrom. Challman T. D. et al. (2003) uváděli, že neexistují žádné studie, které by se konkrétně zabývaly výnosem lékařských vyšetření u pacientů s diagnostikovanou PVP jinak nespecifikovanou. Ve studii uváděl, že užitečnost různých vyšetření u pacientů s diagnostikovanou PVP jinak nespecifikovanou spočívá v tom, že může pomoci indikovat vhodné lékařské vyšetření a možná přispět k pochopení specifčnosti diskrétní etiologie pro skupiny pacientů s různým stupněm autistické symptomatologie.

Pacienti pro studii byli vybráni z databáze nemocnice Mayo Clinic v Minnesotě, Spojené státy. Soubor byl vytvořen ze subjektů ve věku 0 až 18 let s PVP v letech 1994 až 1998. Děti s podezřením na PAS byly vyšetřeny buď zkušeným pediatrem, dětským neurologem nebo dětským psychiatrem. Celkově bylo identifikováno 70 dětí s PVP, kterým byla zároveň provedena MRI mozku. Vzhledem k retrospektivní povaze studie nemohl být zaveden

jednotný diagnostický přístup. Jednotliví lékaři stanovovali diagnózu na základě DSM-4 a klinického úsudku. Pacienti s diagnostikovaným Rettovým syndromem byli vyloučeni.

U každého jedince byl účel výtěžit následující data: (1) demografické informace, (2) výsledky formálního psychometrického testování, (3) skóre testu Childhood Autism Rating Scale a (4) další testy získané v průběhu vyšetření, například chromozomální analýza, vyšetření chromozomu X, zjištěné vrozené vady metabolismu, případně další laboratorní testy jako hladina olova nebo funkce štítné žlázy, zobrazování MRI mozku, elektroencefalogram a závěry jakékoli konzultace o klinické genetice.

Celkově u 70 pacientů s PVP byla provedena MRI mozku. Z toho bylo 40 pacientů (34 %) s PVP jinak nespecifikovanou a 30 pacientů (46 %) s autismem. Viditelné abnormality centrálního nervového systému s různou významností byly nalezeny celkově u 17 pacientů s PVP, z toho u 11 pacientů s PVP jinak nespecifikovanou a u 6 pacientů s autismem. Žádná abnormalita nevyžadovala intervenci a pouze jeden MRI snímek, konkrétně u pacienta s mnohočetnými tuberomy kůry, vedl ke specifické diagnóze. Zjištěné abnormality na MRI mozku byly často pozorovány jak ve skupinách pacientů s PVP jinak nespecifikovanou, tak v autistických skupinách, ale jen zřídka přinesly jakékoli klinicky užitečné informace. V této studii je rozpoznáno několik potenciálních předsudků. Retrospektivní design vylučoval validaci diagnostiky autistického spektra pomocí nástrojů, jako je ADI-R nebo ADOS. Výsledky studie naznačují, že i když je výtěžek rozsáhlého lékařského hodnocení u pacientů s PAS relativně nízký, získané informace jsou užitečné.

Tab. 10 Výtěžnost MRI mozku u dětí s PVP. Adaptováno dle Challman T. D. et al. (2003).

PVP jinak nespecifikovaná		Autismus	
Normální MRI	Abnormální MRI	Normální MRI	Abnormální MRI
29	11	24	6

PVP, pervazivní vývojová porucha; MRI, magnetická rezonance

Tab. 11 Typy MRI abnormalit u pervazivní vývojové poruchy (PVP) jinak nespecifikované. Adaptováno dle Challman T. D. et al. (2003).

Abnormality mozku u PVP jinak nespecifikované	Počet
Nediagnostikovatelné abnormality	3
Chiariho malformace I	2
Mnohočetné kortikální tuberomy	1
1cm útvar v oblasti mozku „sella turcica“	1
Snížený objem šedé hmoty hipokampu	1
Atrofie hipokampu vpravo	1
Periventrikulární leukomalacie	1
Mírná ventrikulomegalie	1

Tab. 12 Typy MRI abnormalit u autismu. Adaptováno dle Challman T. D. et al. (2003).

Typ abnormality	Počet
Periventrikulární leukomalacie	2
Porucha myelinizace	2
Chiariho malformace I	1
Nediagnostikovatelné abnormality	1

Battaglia A. a Carey J. C. (2006) prozkoumali etiologický výtěžek výsledků vyšetření u dětí s PVP ve velké prospektivní studii na 85 dětech vybraných podle velmi přísných kritérií a diagnostikovaných s PVP na základě současného „zlatého standardu“ (ADI-R a ADOS-G) a klinické diagnózy stanovené dětským psychiatrem. Výzkum probíhal v Institutu Stella Maris, Pisa, Itálie, v letech 2002 až 2005. Kritéria výběru pro vstup do studie byla: (1) diagnóza PVP (s vyloučením Rettova syndromu) diagnostikovaná za použití ADI-R a ADOS-G, (2) chronologický věk mezi 4 a 18 lety, (3) IQ > 30 a (4) dostupnost obou biologických rodičů. Z celkových 85 pacientů mělo 65 pacientů autismus (76,5 %), 18 pacientů mělo PVP jinak nespecifikovanou (21,2 %) a zbývající 2 pacienti měli Aspergerův syndrom (2,3 %). Věk se pohyboval v rozpětí 4 roky a 2 měsíce až 12 let a 5 měsíců (průměr 7,6 roku) a byla zde výrazná převaha mužů (68/85). Všechny subjekty podstoupily různá laboratorní vyšetření a MRI mozku. U každého pacienta byla získána těhotenská, lékařská a vývojová historie spolu

s rodokmenem tří až čtyř generací. Byla provedena fyzikální a neurologická vyšetření. Zvláštní pozornost byla věnována růstovým parametrům, jakémukoli dysmorfickému znaku nebo drobné anomálii, zejména tváře, končetin a kůže. Výzkumníci se dále zaměřili na abnormální svalový tonus nebo reflexy, přítomnost nedobrovolných pohybů nebo abnormality v koordinaci. Mozkové abnormality byly nalezeny u 2 z 85 dětí (2,4 %). Studie hodnotí, že MRI mozku se zdá být užitečná při vykazování mozkových abnormalit i při absenci neurologických rysů. Vzhledem k nízkému výnosu (2/85) je však těžké MRI doporučit při rutinním hodnocení dětí s PVP.

Tab. 13 Typy MRI abnormalit. Adaptováno dle Battaglia A. a Carey J. C. (2006).

Typ abnormality	Počet
Makrokranie s heterotopií pravé postranní mozkové komory, bez manifestace neurologických symptomů	1
Částečná ageneze corpus callosum s hypoplazií pravé mozečkové hemisféry	1

Studie autorů **Ming X. et al. (2016)** měla za cíl zhodnotit užitečnost konvenční rutinní MRI mozku u dětí s PAS a posoudit, zda přítomnost epilepsie vyžaduje zobrazování u dětí s PAS. Soubor byl vytvořen z pacientů Autistického centra v instituci New Jersey Medical School, Rutgers University. Diagnóza PAS byla založena na kritériích DSM-4-TR a zahrnovala 31 subjektů s autistickou poruchou, 21 subjektů s PVP jinak nespecifikovanou a 3 subjekty s Aspergerovým syndromem. Tato studie je jedinečná v tom, že do studie byli zahrnuti pouze pacienti s idiopatickým PAS. Děti s PAS, jejíž etiologie byla známa, byly z této studie vyloučeny. To se týkalo dětí s Downovým syndromem, syndromem křehkého X, předčasným porodem, dětí narozených před 36. týdnem těhotenství, dětí s porodní asfyxií, dětskou mozkovou obrnou a dětí s chromozomálními abnormalitami nebo jinými známými dobře definovanými genetickými poruchami. Byly také vyloučeny děti s Rettovým syndromem nebo dezintegračními poruchami. U 55 subjektů s PAS ve věku 8 až 17 let byla

provedena MRI mozku. Mozkové abnormality byly nalezeny u 8 subjektů z 55 (14,6 %). Studie zhodnotila, že detekce mozkových lézí u PAS pomocí konvenční MRI má obecně nízký výnos. V této skupině dětí s PAS nebyla zjištěna zjevná souvislost mezi epilepsií a mozkovými abnormalitami MRI.

Tab. 14 Výtěžnost MRI mozku. Adaptováno dle Ming X. et al. (2016).

	Normální nález	Abnormální nález
Přítomnost epilepsie	9	3
Bez epilepsie	38	5

Tab. 15 Typy MRI abnormalit. Adaptováno dle Ming X. et al. (2016).

Abnormální nález	Počet
Chiariho malformace I	2
Hamartom; 6 skvrn „café au lait“ nenaplňujících diagnózu neurofibromatózy	1
Rozšířené Virchowovy–Robinovy prostory	1
Venózní angiom v bílé hmotě pravého frontálního laloku	1
Nespecifické nálezy bílé hmoty	2

Zeglam et al. (2014) provedli retrospektivní kohortní studii na Neurovývojové klinice Al-Khadra Hospital, Tripolis, Libye. Byla použita řada hodnoticích nástrojů včetně M-CHAT a ADI-R, pozorování v různých prostředích a diskuse s dalšími odborníky. Diagnózy byly založeny na výsledcích hodnocení a na kritériích DSM-4. Kritéria pro vyloučení byla následující: (1) známé neurometabolické poruchy, genetické nebo infekční onemocnění; (2) chromozomální abnormality; (3) diagnostikované neurologické nebo neurodegenerativní poruchy; (4) smyslové poškození (např. slepota, hluchota); nebo (5) velké fyzické abnormality a vrozené vady. Kritéria pro zařazení byla následující: (1) dětská věková skupina v rozmezí 1 měsíc až 16 let a současně (2) děti s poruchami řeči a jazyka, u nichž byla diagnostikována PAS a nesyndromická diagnóza PAS podle DSM-4. Výzkumný soubor zahrnoval 782 dětí. Z toho bylo 555 chlapců (71 %) a 227 dívek (29 %).

Abnormality byly zjištěny u 26 z 782 dětí s PAS (3,3 %). Menší abnormality však nebyly považovány za abnormality a byly klasifikovány jako normální MRI. Studie tohoto týmu nicméně vzbuzuje některé metodologické pochybnosti: například v souboru autistických dětí se uvádí věk nejmladšího dítěte 1 měsíc (sic) a diagnostický postup u souboru není blíže specifikován. Závěrem výzkumný tým udává, že u této velké série klinických vyšetření MRI u dětí s PAS byla nalezena neočekávaně vysoká míra abnormalit MRI.

Tab. 16 Typy MRI abnormalit. Adaptováno dle Zeglam A. M. et al. (2014).

Typ MRI nálezu	Počet subjektů
Leukodystrofické změny	8
Periventrikulární leukomalacie	4
Atrofie mozku	3
Tuberózní skleróza	2
Vaskulární změny	2
Pineoblastom	1
Angiom mozečku	1
Ageneze corpus callosum	3
Neuroepiteliální cysta	1

Rochat M. J. et al. (2020) zkoumali přínos rutinně provedené MRI v prvních 5 letech života u 117 dětí s PAS. Soubor byl shromažďován během let 2011 až 2020 na Jednotce dětské neurologie a psychiatrie, Institute of Neurological Sciences of Bologna, Itálie. Kritéria pro vyloučení byla tato: (1) definované genetické syndromy běžně spojené s PAS, například monogenní genetické poruchy a mikroskopicky viditelné chromozomální abnormality; (2) prenatální infekce včetně rubeoly a cytomegaloviru; (3) neurometabolická nebo neurodegenerativní onemocnění; (4) závažná nedonošenost; (5) závažné nutriční deficity; (6) přítomnost sensorických deficitů; a (7) absence souhlasu rodičů s provedením MRI. Aby byl získán homogennější soubor, byl finální vzorek omezen na děti mladší 5 let v době MRI. Nálezy MRI u dětí s PAS byly analyzovány ve vztahu k jejich kognitivní úrovni, závažnosti autistických příznaků a přítomnosti abnormality elektroencefalogramu. Jako abnormální bylo

MRI hodnoceno u 55 % dětí s PAS s významnou prevalencí ve vysoce funkční podskupině. Děti s PAS byly diagnostikovány dle DSM-5 a diagnóza byla potvrzena administrací testů ADOS a CARS. Pro děti mladší než 31 měsíců v době skenování (19/117; 16,24 %) byla konečná diagnóza potvrzena, když dosáhly alespoň 31 měsíců.

Unikátní na tomto výzkumu je, že MRI snímky všech dětí s PAS byly získány na dvou různých klinických MRI skenerech, konkrétně o síle magnetického pole 1,5 Tesla a 3 Tesla. Mezi skenováním 1,5 a 3 T nebyly nalezeny žádné významné rozdíly. Bez ohledu na použitý stroj totiž byly nastaveny technické parametry tak, aby byly získány vysoce kvalitní morfologické sekvence, za předpokladu odpovídajících anatomických detailů a vysokého kontrastu mezi tkáněmi. Snímky se zaslepenou diagnózou byly posouzeny samostatně dvěma certifikovanými pediatrickými neuroradiology. Ve skupině 117 dětí s PAS bylo identifikováno 64 dětí s abnormalitami mozku.

Tab. 17 Typy MRI abnormalit. Adaptováno dle Rochat M. J. et al. (2020).

Typ MRI nálezu	Počet subjektů
Abnormalita intenzity signálu bílé hmoty (zahrnuje gliózy a poruchy myelinizace)	26
Abnormální vývoj a organizace mozkové kůry	2
Atrofie	1
Anomálie corpus callosum	5
Ventrikulární anomálie (zahrnuje zvětšení a asymetrie)	11
Chiariho malformace I	3
Cerebelární anomálie	4
Rozšířené Virchowovy–Robinovy prostory	15
Mega cisterna magna	12
Pineální cysta	13
Cysty choroidálního plexu	2
Arachnoidální cysty	2

4 Výzkumná část

4.1 Cíl práce

Odborný zájem o poruchy autistického spektra (PAS) neustále roste, což se promítá na zvyšující se kvantitě a kvalitě vědeckého výzkumu. Jedna důležitá větev výzkumu diagnostiky se soustřeďuje na magnetickou rezonanci mozku (MRI), jelikož PAS se pojí s abnormalitami v anatomii, funkčnosti a konektivitě mozku. 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.

4.2 Soubor a metodika

4.2.1 Soubor

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.

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). Horní věková hranice byla 26 let, protože v několika výjimečných případech byli ve sledovaném období vyšetřeni i dospělí pacienti za použití stejných diagnostických nástrojů, jaké se používají u dětí. Místo vyloučení několika dospělých pacientů ze studijního vzorku tato práce po zralé úvaze využívá cenná data získaná z jejich vyšetření a zahrnuje je do studie i navzdory jejich věku. 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 %; $\chi^2 = 15,438$; $df = 1$; $p < 0,001$).

4.2.2 Metodika

Retrospektivní analýza zahrnovala soubor dětí, které se zúčastnily diagnostického vyšetření zaměřeného na autismus v letech 1998–2015 na Dětské psychiatrické klinice 2. LF UK a FN Motol. 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.

Ke klinické diagnóze PAS byla užitá Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize (MKN-10; 1996). 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.

Nástroj ADI-R (Lord C. et al., 1994) je velmi podrobný strukturovaný diagnostický rozhovor s rodiči, případně primárními pečovateli o dítě. Dotazník obsahuje 111 položek. Rozhovor je založen na přesně definovaných otázkách. Otázky jsou zaměřeny na raný vývoj dítěte včetně vývoje řeči, sociálního vývoje hry, zájmů a chování, výskytu speciálních zájmů, oblastí deteriorace a důvodů znepokojení přivádějících rodiče s dítětem k vyšetření. Široký záběr otázek pokrývá veškerou možnou symptomatiku přítomnou u pervazivních vývojových poruch. Při vyhodnocování podle algoritmu pro v současnosti platný klasifikační systém

MKN-10 se nepoužívají všechny otázky a celkové skóre se nestanovuje. Užívají se dílčí skóre pro 4 základní oblasti: (1) kvalitativní narušení vzájemné sociální interakce; (2) narušení komunikace, přičemž zde se rozlišuje celkové verbální a neverbální skóre; (3) repetitivní stereotypní vzorce chování; a (4) abnormality zaznamenané před 36. měsícem věku.

(1) Pro účely matice pro sběr dat bylo použito celkové skóre kvalitativního narušení vzájemné sociální interakce, které se skládá z neschopnosti využívat neverbální chování jako prostředek sociální interakce (přímý pohled, sociální úsměv, rozsah mimiky obličeje užívané ke komunikaci), neschopnosti navazovat kontakt s vrstevníky (fantazijní hra s vrstevníky, zájem o děti, odpověď na zájem ze strany ostatních dětí, kolektivní hra s vrstevníky nebo přáteli), neschopnosti vzájemně sdílet potěšení (projev a řízení sdílené pozornosti, schopnost podělit se, nabídky ke sdílení radosti s ostatními) a nedostatku sociálně-emoční vzájemnosti (používání cizí ruky ke komunikaci, schopnost potěšit druhého, schopnost poprosit o pomoc, přiměřená mimika obličeje, přiměřenost a správnost sociálních odpovědí).

(2) Dále bylo použito celkové skóre komunikace. Pro neverbální jedince se hodnotí nerozvinutá či opožděná řeč, neschopnost kompenzovat chybějící jazyk gesty (ukazování na předměty zájmu, běžná instrumentální gesta, přikývnutí, vrtění hlavou) a absence různorodé spontánní symbolické nebo sociálněnapodobivé hry (spontánní imitace činností, fantazijní hra, imitační hra). Pro verbální jedince se navíc hodnotí ještě i celková úroveň jazyka; relativní neschopnost iniciovat nebo udržovat konverzaci (vokalizace v sociální situaci, žvatlání); vzájemnost konverzace; a stereotypní, repetitivní nebo idiosynkratická řeč (řečové stereotypie a opožděná echolálie, nepřiměřené otázky a výrazy, záměna zájmen, neologismy a idiosynkrazie).

(3) Mimoto bylo použito celkové skóre pro repetitivní stereotypní vzorce chování, omezenost zájmů či ulpívavé zájmy (zvláštní utkvělost v zájmech), kompulzivní lpění na dodržování nefunkčních pravidelných postupů (rutiny) nebo rituálů (verbální rituály, nutkavé

rituální chování), stereotypní a opakující se motorické manýrování (manýrování rukou a prstů nebo komplexní manýrování, stereotypní pohyby celého těla) a zvýšený zájem o určité části předmětů nebo nefunkční části určitých věcí (opakující se používání nebo zájem o dané předměty nebo jejich části nebo neobvyklé smyslové zájmy).

(4) Posledním sběrným údajem je abnormalita v chování zaznamenaná před dovršením 36 měsíců věku (věk dítěte, ve kterém si rodiče všimli, že s dítětem něco není v pořádku, věk projevu prvních abnormalit, rozhodnutí vyšetřujícího lékaře týkající se doby prvních projevů vývojových abnormalit).

Zhodnocení intelektu bylo provedeno za pomoci Gesellovy vývojové škály u mladších dětí a Stanford-Binetovým inteligenčním testem u starších dětí. Pro potřeby matice pro sběr dat byla úroveň intelektuálního fungování rozdělena, kdykoli to bylo možné, do osmi pásem: nadprůměrná, průměrná a podprůměrná intelektuální kapacita; a mírná, střední, těžká, hluboká a neurčená mentální retardace. Pro účely statistického vyhodnocení byla použita zjednodušená klasifikace, kdy úroveň intelektuálního fungování byla rozdělena do dvou kategorií: s mentální retardací a bez ní.

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.

4.3 Statistické zpracování

Statistická analýza byla provedena za použití nástroje Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS, version 22.0). Byla použita deskriptivní statistická analýza. Pro porovnání sledovaných parametrů (věk, pohlaví, mentální retardace a kategorie MRI) mezi autistickou a kontrolní skupinou byly použity Mannův–Whitneyho U-test a χ^2 -test. Pro vyhodnocení závislosti mezi mozkovými abnormalitami na MRI a autistickou psychopatií byla použita Spearmanova neparametrická korelační analýza. K porovnání výskytu mentální retardace a fenoménu autistické regrese s výskytem patologie na MRI byl použit χ^2 -test. Nálezy na MRI, které byly v celkovém počtu < 10 , nebyly zařazeny do hodnocení.

4.4 Výsledky

4.4.1 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. 18 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.

4.4.2 Časté abnormality

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 %; $p = 0,009$; viz obr. 1). 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 %; $p = 0,192$).

Nálezy s celkovým počtem > 10 jsou shrnuty v tabulce č. 19.

Tab. 19 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

4.4.3 Vzácne nálezy

Méně časté nálezy shrnuje tabulka č. 20. Statistické srovnání mezi autistickou a kontrolní skupinou nebylo provedeno kvůli malému počtu případů.

Tab. 20 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

4.4.4 Hodnocení vybraných nálezů na MRI vs. autistické psychopatologie

Nálezy na MRI, které byly v celkovém počtu < 10, nebyly zařazeny do hodnocení. 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 (tab. 21). 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 psychopatiím (tab. 22), 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 %; $\chi^2 = 9,893$; $df = 1$; $p = 0,002$).

Tab. 21 Korelace mezi nálezy na MRI a skóre ADI-R.

Nálezy na MRI		Skóre ADI-R SI	Skóre ADI-R VK	Skóre ADI-R NVK	Skóre ADI-R RCH
Gliózy	R	0,030	0,019	0,114	0,016
	N	335	233	208	333
Arachnoidální cysty	R	0,036	0,099	0,013	0,066
	N	335	233	208	333
Ostatní cysty	R	0,006	0,005	0,055	0,106
	N	335	233	208	333
Nemyelinizované oblasti bílé hmoty	R	0,092	0,053	0,072	0,035
	N	285	198	159	283
Hypoplazie CC	R	0,011	0,018	0,047	0,092
	N	285	198	159	283
Mega cisterna magna	R	0,061	0,024	0,095	0,067
	N	285	198	159	283

MRI, magnetická rezonance; PAS, porucha autistického spektra; CC, corpus callosum; R – Spearmanův korelační koeficient; N – počet pacientů; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

ADI-R – Autism Diagnostic Interview – Revised; SI – sociální interakce; VK – verbální komunikace; NVK – nonverbální komunikace; RCH – repetitivní chování and zájmy

Tab. 22 Vztah nálezů na MRI k dalším psychopatologiím.

Nálezy na MRI	Přítomnost nálezu na MRI	Bez mentální retardace	S mentální retardací	Statistika
Gliózy	NE	174 (92,6 %)	219 (85,9 %)	$\chi^2 = 4,810$; $df = 1$; $p = 0,028$
	ANO	14 (7,4 %)	36 (14,1 %)	
		Bez regrese	S regresí	
Nemyelinizované oblasti bílé hmoty mozku	NE	214 (84,3 %)	47 (70,1 %)	$\chi^2 = 6,938$; $df = 1$; $p = 0,008$
	ANO	40 (15,7 %)	20 (29,9 %)	

MRI, magnetická rezonance; PAS, porucha autistického spektra

4.5 Diskuse

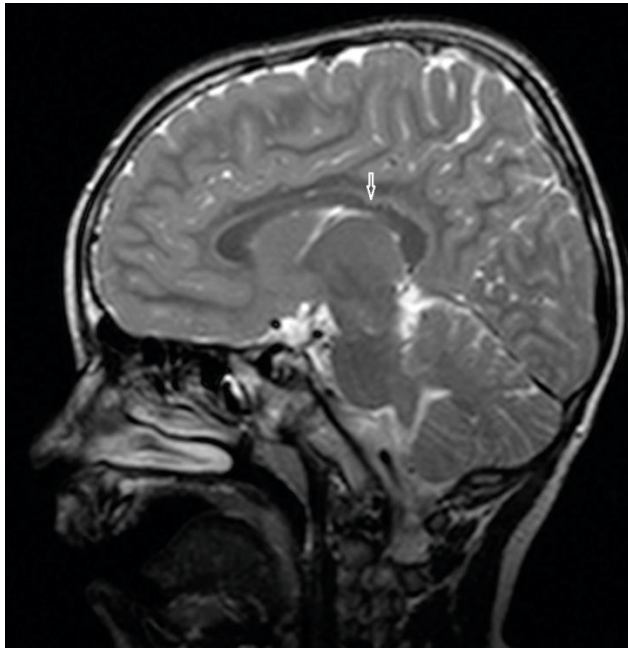
Provedená studie ukázala, že frekvence abnormalit na MRI byla vyšší v autistické skupině ve srovnání s kontrolní skupinou (45 % vs. 32 %; tab. 21). Abychom porozuměli, proč výsledek nedosáhl statistické významnosti, musíme si uvědomit, že kontrolní skupina nebyla skupinou plně zdravých dětí. Kontrolní 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 utvořit 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.

Žádná ze studií etiologického přínosu rutinně prováděné MRI mozku uvedených v teoretické části této disertační práce (Battaglia A. a Carey J. C., 2006; Challman T. D. et al., 2003; Kosinovsky B. et al., 2005; Ming X. et al., 2016; Shevell M. I. et al., 2001; Zeglam A. M. et al., 2014; Rochat M. J. et al., 2020) nekorelovala nálezy na MRI s psychopatologií, proto je diskuse obtížná. Nicméně z dosavadních poznatků o autistickém mozku získaných z výzkumných studií lze již postupně vytvářet první konzistentní koreláty mezi psychopatologickými projevy a jednotlivými mozkovými strukturami, oblastmi a spojeními, a to následujícím způsobem: (1) Narušení sociálně-emočních interakcí je spojováno s frontotemporálními regiony a amygdalou (Allison T. et al., 2000; Boddaert N. et al., 2004; Juranek J. et al., 2006; Nacewicz B. M. et al., 2006; Rojas D. C. et al., 2006). (2) Narušení sociální komunikace a řeči se pojí s Brocovou a Wernickeho oblastí (Redcay E., 2008). (3) Repetitivní a stereotypní chování se spojuje s nucleus caudatus (Hollander E. et al., 2005; Langen M. et al., 2009; Sears L. L. et al., 1999) a orbitofrontální kůrou (McAlonan G. M. et al., 2002). Celkově lze konstatovat, že existuje silný vztah mezi neuroanatomickými a funkčními abnormalitami.

4.5.1 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 %). Při klasifikaci hypoplazie CC bylo použito klasifikační schéma vyvinuté týmem Hanna R. M. et al. (2011). Hypoplazie CC v naší studii zahrnovala jak hypoplazii bez dysplazie (tj. generalizovaná hypoplazie s intaktní morfologií), tak i formu hypoplazie zvanou „apple core“ (tj. hypoplazie posteriorní části CC). 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.



Obr. 1 Fokální hypoplazie v zadním těle CC, 5letý autistický chlapec, MRI T2 / TSE v sagitální rovině.

Corpus callosum je největší ze tří hlavních interhemisférických komisur, kterými jsou mimo něj commissura anterior cerebri a commissura hippocampi. Bylo identifikováno, že u dětí s autismem se CC vyvíjí odlišně, přičemž zhruba třetina jedinců narozených bez této struktury mozku, tedy s agenezí CC, splňuje diagnostická kritéria pro autismus (Paul L. K. et al., 2014). Corpus callosum spojuje levou a pravou mozkovou hemisféru. Každá hemisféra má specializované funkce, kdy levá hemisféra se obvykle podílí na zpracování řeči a jazyka, zatímco pravá hemisféra se specializuje na vizuální a prostorové zpracování a rozpoznávání výrazů obličeje (Gazzania M. S., 2000).

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). Corpus callosum je vyhovující objekt pro studium díky orientaci a rozsáhlé myelinizaci svých vláken, která ostře kontrastují se sousední šedou hmotou a mozkomíšním

mokem. Z tohoto důvodu je CC snadno vizualizovatelné, a kromě toho jsou všechny složky CC přítomny do 20. týdne těhotenství (Barkovich A. J. et al., 1988), přičemž CC je viditelné i v prvním postnatálním měsíci života. Teprve až v prvním roce života zobrazuje CC typickou intenzitu signálu: hyperintenzitu na obrazech vážených T1 a hypointenzitu na obrazech vážených T2 (Krupa K. a Bekiesinska-Figatowska M., 2013). Studie odhalily korelaci mezi vývojem struktury bílé hmoty a rozvojem motoriky a kognitivních funkcí (Paus T. et al., 1999; Casey B. J. et al., 2000) a tato zjištění naznačují, že morfometrický vývoj CC je spojen se zráním různých funkcí lidského mozku.

V sagitálním pohledu CC dělíme na rostrum, genu, truncus, isthmus a splenium. Podle nejnovější teorie je CC ve svém embryologickém vývoji spojeno ze dvou původně samostatných částí: přední části, skládající se z rostra, genu a corpus, a zadní části, kterou tvoří splenium. Místem fúze je isthmus. Vývoj CC je velmi rychlý proces a probíhá ve 13. týdnu gestačního života. Od této doby CC roste hlavně v předním směru a tlačí splenium dozadu. Konečného tvaru dosáhne v polovině gestačního věku, tedy ve 20. týdnu, ale je stále malé a roste, nejprve přidáním vláken a později myelinizací (Raybaud C., 2010).

Co se týče jeho funkce, CC umožňuje integraci sensorických a motorických informací z obou polovin těla, což ovlivňuje i vyšší kognici asociovanou s exekutivními funkcemi, sociální interakcí a řečovými schopnostmi (Edwards T. J. et al., 2014). Vlákná v rostru spojují frontobazální kůru; v genu spojují prefrontální kůru a přední cingulární oblast; v truncu spojují precentrální (motorickou) kůru, insulu a cingulární gyry; v isthmu spojují precentrální a postcentrální gyry (motorické, somatosenzorické) a primární sluchové oblasti; a ve spleniu spojují zadní parietální, střední okcipitální a střední temporální kůru (Raybaud C., 2010).

Etiopatogeneze CC zahrnují genetické poruchy, ať už dědičné, nebo náhodné mutace, a dále prenatální poranění a infekce, včetně vlivů vnějšího prostředí působením škodlivých faktorů. Mezi takové faktory patří prenatální infekce matky (virus chřipky, zarděnky, plané

neštovice aj.) v časném těhotenství či chemické látky (antiepileptikum valproát, antikoagulancium warfarin, široce užívané retinoidy čili deriváty vitamínu A v kosmetickém průmyslu, cytostatika, alkohol a kokain) a rentgenové záření. Podle období, kdy noxa působí, vznikají různé typy patologií CC, zejména při expozici v prvním trimestru těhotenství.

Další možné příčiny patologického vývoje CC jsou inzulty, které vedou k opoždění či zástavě myelinizace mozku a mezi které patří hypoxie, encefalitidy a infarzáce. Myelinizaci totiž iniciují preoligodendrocyty, které jsou mimořádně citlivé na poranění hypoxií a zánětem. U novorozenců není CC ještě myelinizováno, proto vyvstává problém, když jsou buňky zajišťující myelinizaci poškozeny nebo zničeny. Histologické studie a studie MRI potvrdily, že myelinizace CC fyziologicky začíná postnatálně kolem 4. měsíce věku a pokračuje po celou dobu dospívání (Barkovich A. J. et al., 1988). V 6. měsíci po narození, kdy cerebellum a genu capsulae internae dokončily proces myelinizace, je CC myelinizováno částečně, přičemž myelinizace je omezena na splenium, i když CC dosud nedosáhlo svého cílového objemu. Genu je myelinizován o něco později než splenium, a to asi v 8. měsíci.

Molekulární determinanty myelinizace zahrnují růstové faktory, hormony, cytokiny, povrchové receptory a vylučované ligandy. Pohlaví může být důležitým biologickým faktorem ve vývoji CC, protože přítomnost nebo nepřítomnost chromozomu Y a produkce pohlavních hormonů přispívají k rozdílům mezi pohlavími. Hladiny testosteronu v plodu hrají roli v asymetrickém vývoji CC, ačkoli mezi velikostí CC a hladinami testosteronu v plodu nebyl zjištěn žádný vztah (Chura L. R. et al., 2010). Studie týmu Megumi Tanaka-Arakawa M. M. et al. (2015) nezjistila významné rozdíly mezi pohlavími v celkové velikosti CC, ale vývojové trajektorie a načasování změn růstu se mezi pohlavími lišily. Výzkumný tým Travers B. G. et al. (2015) zjistil, že neurotypicky se vyvíjející malé děti mají nižší integritu bílé hmoty CC než ty ve skupině autistů. S věkem se ale bílá hmota neurotypicky se

vyvíjejících dětí postupně vyplňuje dalším myelinem. Oproti tomu děti s autismem zjevně začínají s větším množstvím myelinu v CC, ale v průběhu času ho odbourávají.

Poruchy CC zahrnují následující typy:

(1) Kompletní ageneze CC, kdy se nervová vlákna v mozku během prenatální doby vůbec nevytvoří. Pacienti s agenezí CC významně rozšířili naše chápání neurologických a funkčních propojení mezi dvěma hemisférami, která jsou zásadní pro schopnost mozku vykonávat složité funkce.

(2) Hypoplazie CC neboli částečná ageneze CC, kdy CC začne vznikat, ale něco jej zastaví a jeho další vývoj nepokračuje. V tomto případě se CC vyvíjí směrem od přední části mozku k zadní části, kdy obvykle bývá vytvořeno genu a přední část truncus s agenezí posteriorních částí splenia a rostru. Septum pellucidum může být alespoň částečně vytvořeno a komorový systém nebývá rozšířen.

(3) Hypoplazie CC bez dysplazie projevující se menší velikostí, kdy CC je vytvořeno, ale tenčí, než je obvyklé pro daný věk jedince. V sagitálním pohledu bývá CC rozprostřeno skrze celou předozadní oblast jako typické CC, ale významně tenčí. Hypoplazie formy „apple core“ znamená nedovyvinutí posteriorní části CC. V tomto případě není zcela jasné, zdali jsou nervová vlákna plně funkční a jen v limitovaném počtu, nebo zdali jsou méně početná a dysfunkční.

(4) Dysplazie neboli dysgeneze znamená, že CC se vyvinulo, ale v nekompletní formě nebo nějak malformované. Dysplazie se v případě abnormálního tvaru CC vyznačuje čistou dysplazií bez hypoplazie, tedy bez morfologické změny, zatímco v případě narušení tvaru i velikosti se objevuje ve formě hypoplazie s dysplazií.

Při hodnocení významu abnormality CC je nutné vzít v úvahu jeho vývoj, který mimo jiné zdůrazňuje důležitost studia změn mozku v průběhu času. Zjištění ze studií zaměřených na CC u PAS naznačují, že vývoj CC odráží dynamický proces, při kterém se velikost CC u

jedinců, u nichž se rozvine PAS, ve srovnání s kontrolami zvýší v prvním roce života, normalizuje ve věku 2 let a zmenší během třetího roku života (Wolff J. J. et al., 2015; Nordahl C. W. et al., 2015; Boger-Megiddo I. et al., 2006). Studie CC u zdravých jedinců (Tanaka-Arakawa M. M. et al., 2015) ukazuje, že i zdravá vývojová trajektorie CC během raného života je nelineární a dynamická. Garel C. et al. (2011) uvádí, že CC se vyznačuje rychlým růstem do 3 let věku následovaným pomalejším růstem u zdravých dětí. Stejně dynamický proces odráží CC i u dětí, u nichž se rozvine PAS, ale s odlišným vzorcem vývoje. Zjištění, že CC je hypoplastické, potvrzuje i naše studie, ve které byl průměrný věk ve skupině $8,0 \pm 4,2$ roku. To znamená, že zkoumaný soubor spadá svým průměrným věkem do kategorie pozdního dětství, respektive období po třetím roce života, a nálezy zmenšeného CC v uvedeném souboru tedy potvrzují poznatek, že v období od 3 let se vyskytuje hypoplazie CC.

Obecně studie bílé hmoty mozku naznačují, že abnormality bílé hmoty se projevují na počátku autismu. To slouží také jako dobrá ukázka výhledu, že abnormality mozku u autismu budou jasnější a užitečnější při poukazování na etiologii, zejména když je budeme studovat vývojově a studie budou prováděny longitudinálně od počátku života. 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. Přesto mohou změny v CC pomoci vysvětlit, proč se příznaky autismu u některých jedinců zhoršují a u jiných zlepšují (Travers B. G. et al., 2015).

Podobný vzor patologického vývoje jako CC u autismu v raném postnatálním životě má i mozková kůra. Obě struktury mozku v raném postnatálním životě zvětšují svůj objem a plochu. Časná postnatální hyperexpanze kortikální povrchové plochy a patologický vývoj CC jsou jedním z klíčových indikátorů vývoje mozku u autistických dětí. Přitom je nutné si

uvědomit, že CC je jakýmsi traktem axonů, které spojují mozkovou kůru obou hemisfér a zajišťují jejich neustálou komunikaci. Teoreticky se lze domnívat, že tyto dva biomarkery spolu mohou úzce souviset. Souhrnně lze konstatovat, že abnormality buněčných mechanismů, které řídí kortikální vývoj u PAS, a zejména pak mechanismy, které jsou základem expanze mozkové kůry, mohou ovlivňovat i CC. Skutečnost, že v naší studii nekorelovala zjištěná hypoplazie CC s psychopatologií, znamená, že jde spíše o „trait marker“ než „state marker“.

4.5.2 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 vývoje dítěte (Osborn A. G. et al., 2004). To znamená, že proces myelinizace je spojený s funkčními milníky ve vývoji dítěte. Z toho lze usuzovat, že děti v kontrolní skupině s narušenou myelinizací nepřekonaly 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.

Myelinizací rozumíme proces vysoce specializovaného vývoje a distribuce myelinové membrány kolem axonů nervů, tedy vývoj obalů jednotlivých nervových vláken. Nejčtenější zastoupení myelinu v mozku nacházíme v oblastech bohatých na axony, což je bílá hmota. Myelinizace v lidském mozku začíná 1 až 2 měsíce před narozením ve vizuálním systému a v průběhu prvního roku života se rozšiřuje do dalších sensorických systémů. Nejrychlejším a nejdramatičtějším obdobím lidské centrální myelinizace jsou první 2 roky postnatálního života. V tomto kritickém období se myelin zpočátku ukládá prakticky ve všech traktech bílé hmoty, přičemž posledním myelinizovaným místem jsou nitrokortikální vlákna v mozkové

kůře. Další myelinizace subkortikálních a kortikálních traktů pokračuje v zadopředním směru, od centra k periférii a zdola nahoru, v souladu s časovým průběhem zrání kognitivních funkcí u dětí a dospívajících.

Proces myelinizace sleduje uspořádané, předvídatelné sekvence. Myelinogeneze vyžaduje přesnou koordinaci nejen genové exprese proteinů zapojených do myelinizace, ale také enzymů spojených se syntézou myelinových lipidů. To není překvapující vzhledem k tomu, že myelinové membrány obsahují 70 % lipidů a 30 % proteinů, které jsou v myelinovém obalu vysoce uspořádané. U poruch myelinizace se uvažuje o třech hlavních mechanismech: (1) zastavený nebo abnormální vývoj prekurzorů oligodendrocytů, (2) oligodendroglální dysfunkce vedoucí k rozpadu myelinu a (3) primární axonální poruchy způsobující aberantní signalizaci a zhoršené trofické interakce s vyvíjejícími se oligodendrocyty.

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. Některé jiné výzkumy uvádějí, že autistické děti s vývojovým regresem v anamnéze projevují těžší autistickou symptomatologii, zejména ve spojitosti s mírou postižení intelektu, verbálních schopností a adaptačních dovedností, oproti autistickým dětem bez vývojového regresu (Bernabei P. et al., 2007; Rogers S. J. a DiLalla D. L., 1990; Tuchman R. F. a Rapin I., 1997), zatímco další výzkumy našly buď rozdíly pouze v několika funkčních oblastech (Brown J. a Prelock P. A., 1995; Kobayashi R. a Murata T., 1998), nebo nezjistily vůbec žádné rozdíly mezi skupinami (Davidovitch M. et al., 2000; Tolbert L. et al., 2001; Werner E., 2005), případně dokonce zaznamenaly vyšší výkon u dětí s vývojovým regresem (Harper J., 1975).

Přítomnost autistické regrese se hodnotí retrospektivně na základě klinického rozhovoru s rodiči a/nebo pomocí analýzy domácích videozáznamů, přičemž regrese je určena podle

zcela zjevných a hrubých známek ztráty dovedností. Takto diagnostikovanou autistickou regresi považují někteří autoři (Jones E. J. et al., 2014; Ozonoff S. et al., 2018; Pearson N. et al., 2018) za „špičku ledovce“ a předpokládají, že přítomnost autistické regrese u PAS je spíše pravidlem než výjimkou. Aktuálně se vědci zaměřují na prospektivní hodnocení autistické regrese, které dovoluje zmapovat i jemnější ztrátu dříve získaných dovedností. Ozonoff F. a Iosif A. M. (2019) ve svém článku pojednávají o validitě předešlých výzkumných studií autistické regrese, které nezahrnují vliv etiologických a environmentálních faktorů podílejících se na rozvoji PAS. Nejprve je nutno identifikovat podtypy autismu a poté k nim subsumovat jednotlivé genetické variace (Geschwind D. H., 2011), které vedou k manifestaci odlišností neurobiologického vývoje mozku v časném dětství (Konopka G. et al., 2012). Současná literatura uvádí u PAS významnou asociaci mentální retardace s epilepsií. Stupeň závažnosti mentální retardace u autismu, ženské pohlaví a vyšší věk jsou rizikovými faktory pro komorbidně se vyskytující epilepsii (Amiet C. et al. 2008; Hrdlicka M. et al., 2004; Viscidi E. W. et al., 2013). Vztah mezi autistickou regresí a epilepsií je dosud nejasný, avšak některé výsledky naznačují, že čím vyšší je výskyt epilepsie ve výzkumném souboru, tím větší je pravděpodobnost, že mezi nimi bude významné spojení (Hrdlicka M., 2008).

4.5.3 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 pestrou klinickou symptomatologií, od bolestí hlavy až k život ohrožující nitrolební hypertenzi. Expanzivní chování cysty závisí na její komunikaci s okolními likvorovými prostory, přičemž má-li komunikace ventilový charakter, vzniká problém. Arachnoidální cysty mohou být asymptomatické, ale mohou i vyvolávat příznaky často již v časném dětství. Příznaky mohou zahrnovat zvýšení nitrolebního tlaku, epileptické

záchvaty, postupně vznikající ložiskové neurologické příznaky a náhlé zhoršení stavu při krvácení do cysty.

V této studii byly arachnoidální cysty mezi nálezy s nevýznamně vyššími frekvencemi v autistické skupině oproti skupině kontrolní (13,5 % vs. 11,4 %; viz obr. 2); 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). Vzhledem ke kongenitální povaze arachnoidálních cyst je v diferenciálnědiagnostické rozvaze nutné pomýšlet na možný současný výskyt dalších patologií, ať už jako koincidence, nebo jako patologie vycházející ze společného vývojového základu (Chrastina J. et al., 2010).



Obr. 2 Pravostranná frontální arachnoidální cysta, 14letý autistický chlapec, MRI T2 / TSE v axiální rovině.

4.5.4 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. Na základě výsledků studie byla identifikována korelace mezi jinými cystami a opakujícím se chováním, která byla významná pouze na úrovni trendu. Studie epifýzových cyst ukazují, že jejich prevalence je významně vyšší u autistických dětí ve srovnání s neautistickými dětmi (Coelho A. M. et al., 2020). Jednou z navrhovaných biologických příčin autismu je dysfunkce epifýzy, zahrnující nedostatek jejího hlavního hormonu, melatoninu. Výsledný klinický příznak poruchy spánku je často spojován s PAS. Dysfunkce epifýzy souvisí také s abnormálním metabolismem N-dimethyltryptaminu, což by mohlo vysvětlit abnormální neuroplasticitu a distribuci neuronů, které jsou přítomny v některých případech autismu (Bedford R. et al., 2016).

Bylo zjištěno, že subependymální cysty jsou úzce spojeny s vývojovým opožděním a vývojovým postižením, zejména s poruchou aktivity a pozornosti a s PAS, přičemž čím větší je rozsah subependymálních cyst, tím vyšší je riziko neurovývojového opoždění (Chang H. et al., 2018). Patogeneze subependymálních cyst v postranních komorách je nejasná, ale histologické studie identifikovaly makrofágy lemující cysty, což naznačuje již existující malácii způsobenou starým krvácením, hypoxií, metabolickým onemocněním nebo virovými infekcemi zasahujícími zárodečnou matrix (Shaw C. M. a Alvord E. C., 1974; Malinge G. et al., 2002). Stejně tak i cystická encefalomalácie je způsobená hypoxicko-ischemickým poškozením a vzniká v rámci reparačních mechanismů po proběhlé leukomalácii tkáně. Na druhou stranu je zajímavé, že studie choroidního plexu nenaznačují žádné vývojové zpoždění (DiPietro J. A. et al., 2011). Obecně může rozdíl mezi různými cystami naznačovat, že anatomické umístění a rozsah cyst určují, jaký budou mít vliv na neurovývoj.

4.5.5 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. Předčasné narození, perinatální asfyxie a nízká porodní hmotnost jsou obecně rizikové faktory pro časné poškození mozku (Fezer G. F. et al., 2017). Při hypoxicko-ischemickém poškození mozku před 20. gestačním týdnem vznikají poruchy neuronální migrace, mezi 26. a 34. gestačním týdnem vzniká obraz periventrikulární malacie a v období mezi 34. a 40. gestačním týdnem se jedná o difúzní kortikální poškození nebo častěji o ložiskové ischemické poškození mozku. V závislosti na míře poškození a gestačním období, ve kterém k poškození došlo, se rozlišují oblastní postižení.

Těžké hypoxicko-ischemické poškození mozku u předčasně narozených novorozenců se projevuje převážně jako poškození struktur šedé hmoty a mozkového kmene. Události mírné až střední závažnosti se obvykle projevují buď jako intraventrikulární krvácení, nebo jako periventrikulární leukomalacie v oblasti přilehlé k postranním mozkovým komorám vyvíjejícího se mozku. Poranění oligodendrocytů s výsledným narušením axonální myelinizace významně přispívá k rozvoji periventrikulární leukomalacie u předčasně narozených dětí. Mezi příčiny periventrikulární leukomalacie patří nejen hypoxie a ischemie (perinatální asfyxie, protrahované apnoické pauzy), ale i prenatální infekce (akutní chorioamnionitida, sepse, meningitida). Výsledný klinický obraz závisí především na lokalizaci a rozsahu poškození a může se rozvinout při těžkém poškození do dětské mozkové obrny, mentálního postižení, psychomotorické retardace nebo poškození zraku. 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. Gliové změny mozku jsou v literatuře popisovány u autismu (Fezer G. F. et al., 2017; Steiner C. E. et al., 2003; Wegiel J. et al., 2010), ale také u samotné mentální retardace (da Rocha A. F. et al., 2006).

4.5.6 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. Normální cisterna magna měří mezi 3 mm a 8 mm. Mega cisterna magna je diagnostikována, když dosáhne 10 mm nebo více. Mega cisterna magna se vyskytuje při absenci objemu dalších prvků fossy posterior anebo ztrátě objemu cystických struktur, například arachnoidálních cyst. Mega cisterna magna může být izolovaný nález nebo může být spojena s jinými anomáliemi. Pokud je mega cisterna magna skutečně izolovaná, je to hodnoceno jako poměrně běžný nález a prognóza je obecně příznivá (D'Antonio F. et al., 2016). Na druhou stranu Dror R. et al. (2009) konstatovali, že děti s izolovaným nálezem mega cisterna magna měly nižší vývojový, zrakový, motorický a sociální výkon než kontrolní skupina.

V této studii byl nález mega cisterna magna častější u autistické skupiny než u skupiny kontrolní, bez statistické významnosti (7,6 % vs. 2,3 %; $p = 0,192$). Ve studii týmu Rochat M. J. et al. (2020) byl nález mega cisterna magna s přibližně podobným zastoupením autistických dětí (10,2 %).

4.5.7 Méně časté nálezy

Ve zkoumaném souboru byly identifikovány u autistických dětí nálezy atrofické, a to specificky periventrikulární atrofie u 4 pacientů (0,8 % vs. 0 % v kontrolní skupině), kortikální atrofie u 3 pacientů (0,6 % vs. 0 % v kontrolní skupině), atrofie optického nervu u 3 pacientů (0,6 % vs. 0 % v kontrolní skupině), atrofie očních bulbů u 2 pacientů (0,4 % vs. 0 %

v kontrolní skupině) a cerebelární atrofie u 1 pacienta s PAS a také 1 pacienta v kontrolní skupině (0,2 % vs. 2,2 % v kontrolní skupině). Deformity lebky zahrnují 3 autistické pacienty, a to specificky nález mikrocefalie, dolichocefalie a brachycefalie (0,6 % vs. 0 % v kontrolní skupině).

Dále byla ve studii identifikována benigní tonsilární ektopie u 4 pacientů (0,8 %). Benigní tonsilární ektopie se vyznačuje nízkou položenou tonsilou cerebella. Tento nález je označován jako asymptomatický a jde o nález odlišný od Chiariho malformací typu I.

Chiariho malformace typu I se vyskytla u 1 autistického pacienta stejně jako u 1 pacienta v kontrolní skupině (0,2 % vs. 2,2 %). Tato vrozená anomálie centrálního nervového systému spočívá v dystopii cerebella a medulla oblongata do páteřního kanálu. U pacientů se symptomatickou Chiariho malformací typu I se manifestuje neurologická dysfunkce spojená buď s přímou kompresí nervové tkáně se syringomyelií nebo bez ní, nebo jako hydrocefalus. Nejčastěji se vyskytují bolesti hlavy, bolesti krku, poruchy vizu, dysfagie a dysartrie a poruchy rovnováhy, závratě, motorické a senzorické abnormality (Jayarao M. et al., 2015). U dětí s PAS může být diagnostika náročným úkolem, navíc i když jsou pacienti symptomatictí, někteří nepodstupují další hodnocení nebo léčbu, protože tyto projevy jsou přičítány autismu a jeho fenotypové heterogenitě. V studii týmu Jayarao M. et al. (2015) autoři vyhodnotili kazuistiku dětí se symptomatickou Chiariho malformací typu I a současně diagnostikovanou PAS a došli k závěru, že u autistických dětí se symptomy Chiariho malformace typu I mnohdy přičítají na vrub autismu a neprovádí se další vyšetření, které by přítomnost Chiariho malformace typu I potvrdilo. Nadto je v publikaci uvedeno, že Chiariho malformace I typu byla neurochirurgicky léčena, se zlepšením autistické symptomatiky.

Hipokampální malrotace je porucha hipokampálního utváření, která se objevuje v průběhu fetálního vývoje. Hipokampus je inkompletně rotován, má normální velikost a intenzitu

signálu v obraze MRI, je však abnormálně zaoblený. V této studii byla malrotace hipokampu identifikována v 1 případě u autistické skupiny (0,2 % vs. 0 % v kontrolní skupině).

Meziální temporální skleróza byla nalezena u 1 pacienta ve skupině autistů stejně jako u 1 pacienta v kontrolní skupině (0,2 % vs. 2,2 %). Tato choroba je definována jako ztráta neuronů a glióza v hipokampu a sousedních strukturách. Může být spojena s dalšími malformačními poruchami, jako je fokální kortikální dysplazie nebo cysty. Meziální temporální sklerózu lze pozorovat u epilepsie, ale také u pacientů s PAS, psychomotorickým opožděním či mentální retardací nebo asymptomatických pacientů (Monge-Galindo L. et al., 2010).

Neurofibromatóza typu I byla diagnostikována u 1 autistického pacienta ve zkoumaném souboru (0,2 % vs. 0 % v kontrolní skupině). Neurofibromatóza typu I je způsobená mutací genu NF1. Prevalence PAS u neurofibromatózy typu I je 18 % (Richards C. et al., 2015). Řeč bývá opožděná a intelekt je většinou v pásmu lehké mentální retardace. Vyskytuje se syndrom poruchy aktivity a pozornosti, sociální úzkost, deprese, agresivní chování, skolióza, pseudoartróza, mnohočetné benigní neurofibromy, neobvyklá pigmentace kůže, makrocefalie a epilepsie.

Kavernom byl identifikován u 2 autistických dětí ve zkoumaném souboru pacientů (0,4 % vs. 0 % v kontrolní skupině). Kavernomy mozku v dětském věku jsou stále diagnosticky i terapeuticky náročné. Kavernomy jsou nízkoprůtokové cévní léze, které si lze též představit jako souvislé dutinky naplněné krví. Oslabená cévní stěna těchto klubiček může prasknout a způsobit mozkové krvácení. Jejich nejčastějším prvním klinickým projevem je epileptický záchvat (79 %) a/nebo krvácení do mozku (16 %) (Mihál V. et al., 2005). V éře MRI představují kavernomy cévní malformaci diagnostikovanou mnohem častěji než dříve.

Pilocytární astrocytom byl nalezen u 1 autistického pacienta ve vyšetřovaném souboru dětí (0,2 % vs. 0 % v kontrolní skupině). Pilocytární astrocytom je méně častá, zvláštní forma

astrocytomu. Začíná v dětském věku a roste velmi pomalu. Klinické projevy se mohou objevit až v dospělosti. Nachází se subependymálně v okolí III. a IV. komory, kde vytváří většinou dobře ohraničené nádory tužší konzistence. Častou lokalizací jsou oblasti s hustě seskupenými nervovými trakty (fasciculus opticus, chiasma opticum, corpus callosum, pons, mozeček), které nádor prostupuje infiltrativně, aniž by příliš poškodil průběh axonů. Může infiltrovat i rozsáhlé oblasti mozku včetně mozkových plen (gliomatosis cerebri diffusa). Dále může provázet Recklinghausenovu neurofibromatózu (centrální neurofibromatóza).

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 nález 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.

Reference

Tento nečíslovaný seznam obsahuje celkem 337 odkazů.

- Agrawal, S., Rao, S. C., Bulsara, M. K., & Patole, S. K. (2018). Prevalence of autism spectrum disorder in preterm infants: A meta-analysis. *Pediatrics*, *142*(3), e20180134. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0134>
- Akshoomoff, N., Lord, C., Lincoln, A. J., Courchesne, R. Y., Carper, R. A., Townsend, J., & Courchesne, E. (2004). Outcome classification of preschool children with autism spectrum disorders using MRI brain measures. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *43*(3), 349–357. <https://doi.org/10.1097/00004583-200403000-00018>
- 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>
- Allison, T., Puce, A., & McCarthy, G. (2000). Social perception from visual cues: Role of the STS region. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(7), 267–278. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(00\)01501-1](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01501-1)
- American Academy of Pediatrics. (2004). *Is your one-year-old communicating with you?* American Academy of Pediatrics.
- Amiet, C., Gourfinkel-An, I., Bouzamondo, A., Tordjman, S., Baulac, M., Lechat, P., Mottron, L., & Cohen, D. (2008). Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: Evidence from a meta-analysis. *Biological Psychiatry*, *64*(7), 577–582. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.030>
- Amir, R. E., Van den Veyver, I. B., Wan, M., Tran, C. Q., Francke, U., & Zoghbi, H. Y. (1999). Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nature Genetics*, *23*(2), 185–188. <https://doi.org/10.1038/13810>
- Anzalone, M. E., & Williamson, G. G. (2000). Sensory processing and motor performance in autism spectrum disorders. In A. M. Wetherby & B. M. Prizant (Eds.), *Autism spectrum disorders* (pp. 143–166). Brookes.
- APA [American Psychiatric Association]. (1952). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* [DSM-1]. APA.
- APA [American Psychiatric Association]. (1968). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (2nd ed.) [DSM-2]. APA.
- APA [American Psychiatric Association]. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd ed.) [DSM-3]. APA.
- APA [American Psychiatric Association]. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd rev. ed.) [DSM-3-R]. APA.
- APA [American Psychiatric Association]. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.) [DSM-4]. APA.
- APA [American Psychiatric Association]. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th rev. ed.) [DSM-4-TR]. APA.
- APA [American Psychiatric Association]. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.) [DSM-5]. APA.
- Arik, J. R., Krug, D. A., Fullerton, A., Loos, L., & Falco, R. (2005). School-based programs. In F. R. Volkmar, R. Paul, A. Klin, & D. Cohen (Eds.), *Handbook of autism and pervasive developmental disorders* (3rd ed., Vol. 2, pp. 1003–1028). J. Wiley & Sons.

- Asperger, H. (1944). Die „autistischen Psychopathen“ im Kindesalter [Autistic psychopaths in childhood]. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, *117*, 76–136. <https://doi.org/10.1007/BF01837709>
- Avino, T. A., & Hutsler, J. J. (2010). Abnormal cell patterning at the cortical gray-white matter boundary in autism spectrum disorders. *Brain Research*, *1360*, 138–146. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.08.091>
- Baio, J., Wiggins, L., Christensen, D. L., Maenner, M. J., Daniels, J., Warren, Z., Kurzius-Spencer, M., Zahorodny, W., Robinson Rosenberg, C., White, T., Durkin, M. S., Imm, P., Nikolaou, L., Yeargin-Allsopp, M., Lee, L. C., Harrington, R., Lopez, M., Fitzgerald, R. T., Hewitt, A., Pettygrove, S., ... Dowling, N. F. (2018). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries*, *67*(6), 1–23. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6706a1>
- Baird, G., Simonoff, E., Pickles, A., Chandler, S., Loucas, T., Meldrum, D., & Charman, T. (2006). Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: The Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet*, *368*(9531), 210–215. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69041-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69041-7)
- Balasubramanian, M., Jones, R., Milne, E., Marshall, C., Arundel, P., Smith, K., & Bishop, N. J. (2018). Autism and heritable bone fragility: A true association? *Bone Reports*, *8*, 156–162. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.04.002>
- Bardsley, M. Z., Kowal, K., Levy, C., Gosek, A., Ayari, N., Tartaglia, N., Lahlou, N., Winder, B., Grimes, S., & Ross, J. L. (2013). 47,XYY syndrome: Clinical phenotype and timing of ascertainment. *Journal of Pediatrics*, *163*(4), 1085–1094. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.05.037>
- Bargiela, S., Steward, R., & Mandy, W. (2016). The experiences of late-diagnosed women with autism spectrum conditions: An investigation of the female autism phenotype. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *46*(10), 3281–3294. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2872-8>
- Barkovich, A. J., & Norman, D. (1988). Anomalies of the corpus callosum: Correlation with further anomalies of the brain. *American Journal of Roentgenology*, *151*(1), 171–179. <https://doi.org/10.2214/ajr.151.1.171>
- Baron-Cohen, S. (2002). The extreme male brain theory of autism. *Trends in Cognitive Sciences*, *6*(6), 248–254. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(02\)01904-6](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(02)01904-6)
- Baron-Cohen, S., Auyeung, B., Nørgaard-Pedersen, B., Hougaard, D. M., Abdallah, M. W., Melgaard, L., Cohen, A. S., Chakrabarti, B., Ruta, L., & Lombardo, M. V. (2015). Elevated fetal steroidogenic activity in autism. *Molecular Psychiatry*, *20*(3), 369–376. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.48>
- Baron-Cohen, S., Lombardo, M. V., Auyeung, B., Ashwin, E., Chakrabarti, B., & Knickmeyer, R. (2011). Why are autism spectrum conditions more prevalent in males? *PLoS Biology*, *9*(6), e1001081. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001081>
- Baron-Cohen, S., Scott, F. J., Allison, C., Williams, J., Bolton, P., Matthews, F. E., & Brayne, C. (2009). Prevalence of autism spectrum conditions: UK school-based population study. *British Journal of Psychiatry*, *194*, 500–509. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.059345>
- Battaglia, A. (2005). The inv dup(15) or idic(15) syndrome: A clinically recognisable neurogenetic disorder. *Brain & Development*, *27*(5), 365–369. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2004.08.006>

- 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>
- Baxter, A. J., Brugha, T. S., Erskine, H. E., Scheurer, R. W., Vos, T., & Scott, J. G. (2015). The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychological Medicine*, *45*(3), 601–613. <https://doi.org/10.1017/S003329171400172X>
- Bedford, R., Jones, E. J., Johnson, M. H., Pickles, A., Charman, T., & Gliga, T. (2016). Sex differences in the association between infant markers and later autistic traits. *Molecular Autism*, *7*, 21. <https://doi.org/10.1186/s13229-016-0081-0>
- Ben Bashat, D., Kronfeld-Duenias, V., Zachor, D. A., Ekstein, P. M., Hendler, T., Tarrasch, R., Even, A., Levy, Y., & Ben Sira, L. (2007). Accelerated maturation of white matter in young children with autism: A high b value DWI study. *NeuroImage*, *37*(1), 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.060>
- Bender, L. (1947). Childhood schizophrenia: Clinical study on one hundred schizophrenic children. *American Journal of Orthopsychiatry*, *17*(1), 40–56. <https://doi.org/10.1111/j.1939-0025.1947.tb04975.x>
- Bernabei, P., Cerquiglini, A., Cortesi, F., & D’Ardia, C. (2007). Regression versus no regression in the autistic disorder: Developmental trajectories. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *37*(3), 580–588. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0201-3>
- Bettleheim, B. (1967). *The empty fortress: Infantile autism and the birth of the self*. Free Press.
- Blashfield, R. K. (1998). Diagnostic models and systems. In A. S. Bellack & M. Hersen (Eds.), *Comprehensive clinical psychology* (pp. 57–80). Pergamon.
- Bleuler, E. 1911. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. F. Deuticke.
- Bloss, C. S., & Courchesne, E. (2007). MRI neuroanatomy in young girls with autism: A preliminary study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *46*(4), 515–523. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e318030e28b>
- Boddaert, N., Chabane, N., Gervais, H., Good, C. D., Bourgeois, M., Plumet, M. H., Barthélémy, C., Mouren, M. C., Artiges, E., Samson, Y., Brunelle, F., Frackowiak, R. S., & Zilbovicius, M. (2004). Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism: A voxel-based morphometry MRI study. *NeuroImage*, *23*(1), 364–369. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.06.016>
- Boger-Megiddo, I., Shaw, D. W., Friedman, S. D., Sparks, B. F., Artru, A. A., Giedd, J. N., Dawson, G., & Dager, S. R. (2006). Corpus callosum morphometrics in young children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *36*(6), 733–739. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0121-2>
- Bölte, S., Bartl-Pokorny, K. D., Jonsson, U., Berggren, S., Zhang, D., Kostrzewa, E., Falck-Ytter, T., Einspieler, C., Pokorny, F. B., Jones, E. J., Roeyers, H., Charman, T., & Marschik, P. B. (2016). How can clinicians detect and treat autism early? Methodological trends of technology use in research. *Acta Paediatrica*, *105*(2), 137–144. <https://doi.org/10.1111/apa.13243>
- Bölte, S., Duketis, E., Poustka, F., & Holtmann, M. (2011). Sex differences in cognitive domains and their clinical correlates in higher-functioning autism spectrum disorders. *Autism*, *15*(4), 497–511. <https://doi.org/10.1177/1362361310391116>
- Bolton, P. F., Carcani-Rathwell, I., Hutton, J., Goode, S., Howlin, P., & Rutter, M. (2011). Epilepsy in autism: Features and correlates. *British Journal of Psychiatry*, *198*(4), 289–294. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.076877>
- Boyd, K., Woodbury-Smith, M., & Szatmari, P. (2011). Managing anxiety and depressive symptoms in adults with autism-spectrum disorders. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, *36*(4), E35–E36. <https://doi.org/10.1503/jpn.110040>

- Brambilla, P., Hardan, A. Y., di Nemi, S. U., Caverzasi, E., Soares, J. C., Perez, J., & Barale, F. (2004). The functional neuroanatomy of autism. *Functional Neurology*, *19*(1), 9–17.
- Brown, J., & Prelock, P. A. (1995). Brief report: The impact of regression on language development in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *25*(3), 305–309. <https://doi.org/10.1007/BF02179291>
- Bullins, J., Jha, S. C., Knickmeyer, R. C., & Gilmore, J. H. (2016). Brain development during the preschool period In J. L. Luby (Ed.), *Handbook of preschool mental health* (2nd ed., pp. 73–99). Guilford Press.
- Burns, C. O., Dixon, D. R., Novack, M., & Granpeesheh, D. (2017). A systematic review of assessments for sensory processing abnormalities in autism spectrum disorder. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*, *4*(3), 209–224. <https://doi.org/10.1007/s40489-017-0109-1>
- Buxhoeveden, D. P., Semendeferi, K., Buckwalter, J., Schenker, N., Switzer, R., & Courchesne, E. (2006). Reduced minicolumns in the frontal cortex of patients with autism. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *32*(5), 483–491. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2006.00745.x>
- 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>
- Casanova, M. F. (2014). Autism as a sequence: From heterochronic germinal cell divisions to abnormalities of cell migration and cortical dysplasias. *Medical Hypotheses*, *83*(1), 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.04.014>
- Casanova, M. F., Buxhoeveden, D. P., Switala, A. E., & Roy, E. (2002). Minicolumnar pathology in autism. *Neurology*, *58*(3), 428–432. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.3.428>
- Casanova, M. F., van Kooten, I. A., Switala, A. E., van Engeland, H., Heinsen, H., Steinbusch, H. W., Hof, P. R., Trippe, J., Stone, J., & Schmitz, C. (2006). Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathologica*, *112*(3), 287–303. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0085-5>
- Casey, B. J., Giedd, J. N., & Thomas, K. M. (2000). Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biological Psychology*, *54*(1–3), 241–257. [https://doi.org/10.1016/s0301-0511\(00\)00058-2](https://doi.org/10.1016/s0301-0511(00)00058-2)
- Castelli, F., Frith, C., Happé, F., & Frith, U. (2002). Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain*, *125*(8), 1839–1849. <https://doi.org/10.1093/brain/awf189>
- Chahrour, M., Jung, S. Y., Shaw, C., Zhou, X., Wong, S. T., Qin, J., & Zoghbi, H. Y. (2008). MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. *Science*, *320*(5880), 1224–1229. <https://doi.org/10.1126/science.1153252>
- Chahrour, M., & Zoghbi, H. Y. (2007). The story of Rett syndrome: From clinic to neurobiology. *Neuron*, *56*(3), 422–437. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.001>
- Chaidez, V., Hansen, R. L., & Hertz-Picciotto, I. (2014). Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *44*(5), 1117–1127. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1973-x>
- 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>

- Chang, H., Tsai, C. M., Hou, C. Y., Tseng, S. H., Lee, J. C., & Tsai, M. L. (2019). Multiple subependymal pseudocysts in neonates play a role in later attention deficit hyperactivity and autistic spectrum disorder. *Journal of the Formosan Medical Association, 118*(3), 692–699. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.08.007>
- Chawarska, K., Shic, F., Macari, S., Campbell, D. J., Brian, J., Landa, R., Hutman, T., Nelson, C. A., Ozonoff, S., Tager-Flusberg, H., Young, G. S., Zwaigenbaum, L., Cohen, I. L., Charman, T., Messinger, D. S., Klin, A., Johnson, S., & Bryson, S. (2014). 18-month predictors of later outcomes in younger siblings of children with autism spectrum disorder: A Baby Siblings Research Consortium Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 53*(12), 1317–1327.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.09.015>
- Chawarska, K., & Volkmar, F. R. (2005). Autism in infancy and early childhood. In F. R. Volkmar, R. Paul, A. Klin, & D. Cohen (Eds.), *Handbook of autism and pervasive developmental disorders* (3rd ed., Vol. 1, pp. 223–246). J. Wiley & Sons.
- Chen, H., Wang, J., Uddin, L. Q., Wang, X., Guo, X., Lu, F., Duan, X., Wu, L., & Chen, H. (2018). Aberrant functional connectivity of neural circuits associated with social and sensorimotor deficits in young children with autism spectrum disorder. *Autism Research, 11*(12), 1643–1652. <https://doi.org/10.1002/aur.2029>
- 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., Shaqba, M., & Ghallab, K. (2010). Raritní multiplicita život ohrožujících expanzivních procesů. *Neurologie pro praxi, 11*(3), 196–199.
- Chura, L. R., Lombardo, M. V., Ashwin, E., Auyeung, B., Chakrabarti, B., Bullmore, E. T., & Baron-Cohen, S. (2010). Organizational effects of fetal testosterone on human corpus callosum size and asymmetry. *Psychoneuroendocrinology, 35*(1), 122–132. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.09.009>
- Ciarrusta, J., O’Muircheartaigh, J., Dimitrova, R., Batalle, D., Cordero-Grande, L., Price, A., Hughes, E., Steinweg, J. K., Kangas, J., Perry, E., Javed, A., Stoencheva, V., Akolekar, R., Victor, S., Hajnal, J., Murphy, D., Edwards, D., Arichi, T., & McAlonan, G. (2019). Social brain functional maturation in newborn infants with and without a family history of autism spectrum disorder. *JAMA Network Open, 2*(4), e191868. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.1868>
- Coelho, A. M., Gouveia, F., & Costa, M. (2020). Is the pineal cyst a relevant issue for autism? *Journal of Neurology and Neurobiology, 6*(3). <https://doi.org/10.16966/2379-7150.166>
- Conti, E., Mitra, J., Calderoni, S., Pannek, K., Shen, K. K., Pagnozzi, A., Rose, S., Mazzotti, S., Scelfo, D., Tosetti, M., Muratori, F., Cioni, G., & Guzzetta, A. (2017). Network over-connectivity differentiates autism spectrum disorder from other developmental disorders in toddlers: A diffusion MRI study. *Human Brain Mapping, 38*(5), 2333–2344. <https://doi.org/10.1002/hbm.23520>
- Cortesi, F., Giannotti, F., Ivanenko, A., & Johnson, K. (2010). Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Medicine, 11*(7), 659–664. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.01.010>
- Courchesne, E., Karns, C. M., Davis, H. R., Ziccardi, R., Carper, R. A., Tigue, Z. D., Chisum, H. J., Moses, P., Pierce, K., Lord, C., Lincoln, A. J., Pizzo, S., Schreibman, L., Haas, R. H., Akshoomoff, N. A., & Courchesne, R. Y. (2001). Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: An MRI study. *Neurology, 57*(2), 245–254. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.2.245>

- Croen, L. A., Zerbo, O., Qian, Y., Massolo, M. L., Rich, S., Sidney, S., & Kripke, C. (2015). The health status of adults on the autism spectrum. *Autism, 19*(7), 814–823. <https://doi.org/10.1177/1362361315577517>
- D'Antonio, F., Khalil, A., Garel, C., Pilu, G., Rizzo, G., Lerman-Sagie, T., Bhide, A., Thilaganathan, B., Manzoli, L., & Papageorghiou, A. T. (2016). Systematic review and meta-analysis of isolated posterior fossa malformations on prenatal imaging (part 2): Neurodevelopmental outcome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 48*(1), 28–37. <https://doi.org/10.1002/uog.15755>
- da Rocha, A. F., da Costa Leite, C., Rocha, F. T., Massad, E., Cerri, G. G., de Oliveira Angelotti, S. A., Garcia Gomes, E. H., & Oliveira, C. C. M. (2006). Mental retardation: A MRI study of 146 Brazilian children. *Arquivos de neuro-psiquiatria, 64*(2A), 186–192. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2006000200003>
- Dalton, K. M., Nacewicz, B. M., Johnstone, T., Schaefer, H. S., Gernsbacher, M. A., Goldsmith, H. H., Alexander, A. L., & Davidson, R. J. (2005). Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nature Neuroscience, 8*(4), 519–526. <https://doi.org/10.1038/nn1421>
- Davidovitch, M., Glick, L., Holtzman, G., Tirosh, E., & Safir, M. P. (2000). Developmental regression in autism: Maternal perception. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 30*(2), 113–119. <https://doi.org/10.1023/a:1005403421141>
- del Gaudio, D., Fang, P., Scaglia, F., Ward, P. A., Craigen, W. J., Glaze, D. G., Neul, J. L., Patel, A., Lee, J. A., Irons, M., Berry, S. A., Pursley, A. A., Grebe, T. A., Freedenberg, D., Martin, R. A., Hsich, G. E., Khera, J. R., Friedman, N. R., Zoghbi, H. Y., Eng, C. M., ... Roa, B. B. (2006). Increased MECP2 gene copy number as the result of genomic duplication in neurodevelopmentally delayed males. *Genetics in Medicine, 8*(12), 784–792. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000250502.28516.3c>
- Demily, C., Poisson, A., Peyroux, E., Gatellier, V., Nicolas, A., Rigard, C., Schluth-Bolard, C., Sanlaville, D., & Rossi, M. (2017). Autism spectrum disorder associated with 49,XYYYY: Case report and review of the literature. *BMC Medical Genetics, 18*(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0371-1>
- Denckla, M. B. (1986). New diagnostic criteria for autism and related behavioral disorders: Guidelines for research protocols. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry, 25*(2), 221–224. [https://doi.org/10.1016/S0002-7138\(09\)60229-6](https://doi.org/10.1016/S0002-7138(09)60229-6)
- D'Hulst, C., De Geest, N., Reeve, S. P., Van Dam, D., De Deyn, P. P., Hassan, B. A., & Kooy, R. F. (2006). Decreased expression of the GABAA receptor in fragile X syndrome. *Brain Research, 1121*(1), 238–245. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.08.115>
- Dierssen, M. (2012). Down syndrome: The brain in trisomic mode. *Nature Reviews: Neuroscience, 13*(12), 844–858. <https://doi.org/10.1038/nrn3314>
- DiPietro, J. A., Cristofalo, E. A., Voegtline, K. M., & Crino, J. (2011). Isolated prenatal choroid plexus cysts do not affect child development. *Prenatal Diagnosis, 31*(8), 745–749. <https://doi.org/10.1002/pd.2757>
- Dowd, A. M., McGinley, J. L., Taffe, J. R., & Rinehart, N. J. (2012). Do planning and visual integration difficulties underpin motor dysfunction in autism? A kinematic study of young children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 42*(8), 1539–1548. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1385-8>
- Downey, R., & Rapport, M. J. (2012). Motor activity in children with autism: A review of current literature. *Pediatric Physical Therapy, 24*(1), 2–20. <https://doi.org/10.1097/PEP.0b013e31823db95f>
- Dror, R., Malinger, G., Ben-Sira, L., Lev, D., Pick, C. G., & Lerman-Sagie, T. (2009). Developmental outcome of children with enlargement of the cisterna magna identified

- in utero. *Journal of Child Neurology*, 24(12), 1486–1492. <https://doi.org/10.1177/0883073808331358>
- Durkin, M. S., Elsabbagh, M., Barbaro, J., Gladstone, M., Happe, F., Hoekstra, R. A., Lee, L. C., Rattazzi, A., Stapel-Wax, J., Stone, W. L., Tager-Flusberg, H., Thurm, A., Tomlinson, M., & Shih, A. (2015). Autism screening and diagnosis in low resource settings: Challenges and opportunities to enhance research and services worldwide. *Autism Research*, 8(5), 473–476. <https://doi.org/10.1002/aur.1575>
- Durkin, M. S., Maenner, M. J., Newschaffer, C. J., Lee, L. C., Cunniff, C. M., Daniels, J. L., Kirby, R. S., Leavitt, L., Miller, L., Zahorodny, W., & Schieve, L. A. (2008). Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *American Journal of Epidemiology*, 168(11), 1268–1276. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn250>
- Edwards, T. J., Sherr, E. H., Barkovich, A. J., & Richards, L. J. (2014). Clinical, genetic and imaging findings identify new causes for corpus callosum development syndromes. *Brain*, 137(6), 1579–1613. <https://doi.org/10.1093/brain/awt358>
- El Achkar, C. M., & Spence, S. J. (2015). Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 47, 183–190. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.12.022>
- Elison, J. T., Paterson, S. J., Wolff, J. J., Reznick, J. S., Sasson, N. J., Gu, H., Botteron, K. N., Dager, S. R., Estes, A. M., Evans, A. C., Gerig, G., Hazlett, H. C., Schultz, R. T., Styner, M., Zwaigenbaum, L., & Piven, J. (2013). White matter microstructure and atypical visual orienting in 7-month-olds at risk for autism. *American Journal of Psychiatry*, 170(8), 899–908. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12091150>
- Elwin, M., Ek, L., Kjellin, L., & Schröder, A. (2013). Too much or too little: Hyper- and hypo-reactivity in high-functioning autism spectrum conditions. *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, 38(3), 232–241. <https://doi.org/10.3109/13668250.2013.815694>
- Emerson, R. W., Adams, C., Nishino, T., Hazlett, H. C., Wolff, J. J., Zwaigenbaum, L., Constantino, J. N., Shen, M. D., Swanson, M. R., Elison, J. T., Kandala, S., Estes, A. M., Botteron, K. N., Collins, L., Dager, S. R., Evans, A. C., Gerig, G., Gu, H., McKinstry, R. C., Paterson, S., ... Piven, J. (2017). Functional neuroimaging of high-risk 6-month-old infants predicts a diagnosis of autism at 24 months of age. *Science Translational Medicine*, 9(393), eaag2882. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag2882>
- Ewen, J. B., Marvin, A. R., Law, K., & Lipkin, P. H. (2019). Epilepsy and autism severity: A study of 6,975 children. *Autism Research*, 12(8), 1251–1259. <https://doi.org/10.1002/aur.2132>
- Factor, D. C., Freeman, N. L., & Kardash, A. (1989). Brief report: A comparison of DSM-III and DSM-III-R criteria for autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 19(4), 637–640. <https://doi.org/10.1007/BF02212862>
- Fatemi, S. H., Aldinger, K. A., Ashwood, P., Bauman, M. L., Blaha, C. D., Blatt, G. J., Chauhan, A., Chauhan, V., Dager, S. R., Dickson, P. E., Estes, A. M., Goldowitz, D., Heck, D. H., Kemper, T. L., King, B. H., Martin, L. A., Millen, K. J., Mittleman, G., Mosconi, M. W., Persico, A. M., ... Welsh, J. P. (2012). Consensus paper: Pathological role of the cerebellum in autism. *Cerebellum*, 11(3), 777–807. <https://doi.org/10.1007/s12311-012-0355-9>
- Fezer, G. F., de Matos, M. B., Nau, A. L., Zeigelboim, B. S., Mendes Marques, J., & Noronha Liberalesso, P. B. (2017). Perinatal features of children with autism spectrum disorder. *Revista paulista de pediatria*, 35(2), 130–135. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2017;35;2;00003>

- Filová, B., Ostatníková, D., Celec, P., & Hodosy, J. (2013). The effect of testosterone on the formation of brain structures. *Cells Tissues Organs*, 197(3), 169–177. <https://doi.org/10.1159/000345567>
- Fingher, N., Dinstein, I., Ben-Shachar, M., Haar, S., Dale, A. M., Eyler, L., Pierce, K., & Courchesne, E. (2017). Toddlers later diagnosed with autism exhibit multiple structural abnormalities in temporal corpus callosum fibers. *Cortex*, 97, 291–305. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.12.024>
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522–530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
- Friez, M. J., Jones, J. R., Clarkson, K., Lubs, H., Abuelo, D., Bier, J. A., Pai, S., Simensen, R., Williams, C., Giampietro, P. F., Schwartz, C. E., & Stevenson, R. E. (2006). Recurrent infections, hypotonia, and mental retardation caused by duplication of MECP2 and adjacent region in Xq28. *Pediatrics*, 118(6), e1687–e1695. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0395>
- Gadow, K. D., DeVincent, C. J., & Pomeroy, J. (2006). ADHD symptom subtypes in children with pervasive developmental disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(2), 271–283. <https://doi.org/10.1007/s10803-005-0060-3>
- Garel, C., Cont, I., Alberti, C., Josserand, E., Moutard, M. L., & Ducou le Pointe, H. (2011). Biometry of the corpus callosum in children: MR imaging reference data. *American Journal of Neuroradiology*, 32(8), 1436–1443. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2542>
- Gazzaniga, M. S. (2000). Cerebral specialization and interhemispheric communication: Does the corpus callosum enable the human condition? *Brain*, 123(7), 1293–1326. <https://doi.org/10.1093/brain/123.7.1293>
- Geschwind, D. H. (2011). Genetics of autism spectrum disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(9), 409–416. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.07.003>
- Giarelli, E., Wiggins, L. D., Rice, C. E., Levy, S. E., Kirby, R. S., Pinto-Martin, J., & Mandell, D. (2010). Sex differences in the evaluation and diagnosis of autism spectrum disorders among children. *Disability and Health Journal*, 3(2), 107–116. <https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2009.07.001>
- Gilliam, J. E. (2006). *Gilliam autism rating scale-2*. Pro-Ed.
- Gilmore, J. H., Knickmeyer, R. C., & Gao, W. (2018). Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Nature Reviews: Neuroscience*, 19(3), 123–137. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.1>
- Giuliano, A., Saviozzi, I., Brambilla, P., Muratori, F., Retico, A., & Calderoni, S. (2018). The effect of age, sex and clinical features on the volume of corpus callosum in pre-schoolers with autism spectrum disorder: A case-control study. *European Journal of Neuroscience*, 47(6), 568–578. <https://doi.org/10.1111/ejn.13527>
- Glod, M., Riby, D. M., Honey, E., & Rodgers, J. (2015). Psychological correlates of sensory processing patterns in individuals with autism spectrum disorder: A systematic review. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2(2), 199–221. <https://doi.org/10.1007/s40489-015-0047-8>
- Goldstein, S., & Schwabach, A. J. (2004). The comorbidity of pervasive developmental disorder and attention deficit hyperactivity disorder: Results of a retrospective chart review. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34(3), 329–339. <https://doi.org/10.1023/b:jadd.0000029554.46570.68>

- Gotham, K., Unruh, K., & Lord, C. (2015). Depression and its measurement in verbal adolescents and adults with autism spectrum disorder. *Autism, 19*(4), 491–504. <https://doi.org/10.1177/1362361314536625>
- Guan, J., & Li, G. (2017). Injury mortality in individuals with autism. *American Journal of Public Health, 107*(5), 791–793. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2017.303696>
- Gubbay, S. S., Lobascher, M., & Kingerlee, P. (1970). A neurological appraisal of autistic children: Results of a Western Australian survey. *Developmental Medicine and Child Neurology, 12*(4), 422–429. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1970.tb01935.x>
- Haas, R. H., Townsend, J., Courchesne, E., Lincoln, A. J., Schreibman, L., & Yeung-Courchesne, R. (1996). Neurologic abnormalities in infantile autism. *Journal of Child Neurology, 11*(2), 84–92. <https://doi.org/10.1177/088307389601100204>
- Hagberg, B., Aicardi, J., Dias, K., & Ramos, O. (1983). A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome, report of 35 cases. *Annals of Neurology, 14*(4), 471–479. <https://doi.org/10.1002/ana.410140412>
- Hagerman, R., Au, J., & Hagerman, P. (2011). FMR1 premutation and full mutation molecular mechanisms related to autism. *Journal of Neurodevelopmental Disorders, 3*(3), 211–224. <https://doi.org/10.1007/s11689-011-9084-5>
- Hall, S. S., Lightbody, A. A., Hirt, M., Rezvani, A., & Reiss, A. L. (2010). Autism in fragile X syndrome: A category mistake? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 49*(9), 921–933. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.07.001>
- Hanna, R. M., Marsh, S. E., Swistun, D., Al-Gazali, L., Zaki, M. S., Abdel-Salam, G. M., Al-Tawari, A., Bastaki, L., Kayserili, H., Rajab, A., Boglárka, B., Dietrich, R. B., Dobyms, W. B., Truwit, C. L., Sattar, S., Chuang, N. A., Sherr, E. H., & Gleeson, J. G. (2011). Distinguishing 3 classes of corpus callosal abnormalities in consanguineous families. *Neurology, 76*(4), 373–382. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318208f492>
- Hansen, S. N., Schendel, D. E., & Parner, E. T. (2015). Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: The proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA Pediatrics, 169*(1), 56–62. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1893>
- Harper, J. (1975). Age and type of onset as critical variables in early infantile autism. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia, 5*(1), 25–36. <https://doi.org/10.1007/BF01537970>
- Hatton, D. D., Sideris, J., Skinner, M., Mankowski, J., Bailey, D. B., Jr., Roberts, J., & Mirrett, P. (2006). Autistic behavior in children with fragile X syndrome: Prevalence, stability, and the impact of FMRP. *American Journal of Medical Genetics: Part A, 140A*(17), 1804–1813. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31286>
- Hazlett, H. C., Gu, H., Munsell, B. C., Kim, S. H., Styner, M., Wolff, J. J., Elison, J. T., Swanson, M. R., Zhu, H., Botteron, K. N., Collins, D. L., Constantino, J. N., Dager, S. R., Estes, A. M., Evans, A. C., Fonov, V. S., Gerig, G., Kostopoulos, P., McKinstry, R. C., Pandey, J., ... Piven, J. (2017). Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature, 542*(7641), 348–351. <https://doi.org/10.1038/nature21369>
- Hazlett, H. C., Poe, M. D., Gerig, G., Smith, R. G., Provenzale, J., Ross, A., Gilmore, J., & Piven, J. (2005). Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: Birth through age 2 years. *Archives of General Psychiatry, 62*(12), 1366–1376. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.12.1366>
- Hazlett, H. C., Poe, M. D., Gerig, G., Styner, M., Chappell, C., Smith, R. G., Vachet, C., & Piven, J. (2011). Early brain overgrowth in autism associated with an increase in

- cortical surface area before age 2 years. *Archives of General Psychiatry*, 68(5), 467–476. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.39>
- Hazlett, H. C., Poe, M. D., Lightbody, A. A., Gerig, G., MacFall, J. R., Ross, A. K., Provenzale, J., Martin, A., Reiss, A. L., & Piven, J. (2009). Teasing apart the heterogeneity of autism: Same behavior, different brains in toddlers with fragile X syndrome and autism. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 1(1), 81–90. <https://doi.org/10.1007/s11689-009-9009-8>
- Hertzig, M. E., Snow, M. E., New, E., & Shapiro, T. (1990). DSM-III and DSM-III-R diagnosis of autism and pervasive developmental disorder in nursery school children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 29(1), 123–126. <https://doi.org/10.1097/00004583-199001000-00019>
- HHS [United States Department of Health and Human Services]. (1980). *The international classification of diseases, 9th revision, clinical modification* [ICD-9-CM]. HHS.
- Hill, A. P., Zuckerman, K. E., & Fombonne, E. (2015). Obesity and autism. *Pediatrics*, 136(6), 1051–1061. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1437>
- Hirvikoski, T., Mittendorfer-Rutz, E., Boman, M., Larsson, H., Lichtenstein, P., & Bölte, S. (2016). Premature mortality in autism spectrum disorder. *British Journal of Psychiatry*, 208(3), 232–238. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.160192>
- Hollander, E., Anagnostou, E., Chaplin, W., Esposito, K., Haznedar, M. M., Licalzi, E., Wasserman, S., Soorya, L., & Buchsbaum, M. (2005). Striatal volume on magnetic resonance imaging and repetitive behaviors in autism. *Biological Psychiatry*, 58(3), 226–232. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.040>
- Howlin, P., & Asgharian, A. (1999). The diagnosis of autism and Asperger syndrome: Findings from a survey of 770 families. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 41(12), 834–839. <https://doi.org/10.1017/s0012162299001656>
- Howlin, P., & Moore, A. (1997). Diagnosis in autism: A survey of over 1200 patients in the UK. *Autism*, 1(2), 135–162. <https://doi.org/10.1177/1362361397012003>
- Hrdlicka, M. (2008). EEG abnormalities, epilepsy and regression in autism: A review. *Neuroendocrinology Letters*, 29(4), 405–409.
- Hrdlička, M. 2020. *Mýty a fakta o autismu*. Portál.
- 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.
- Hrdlička, M., & Dudová, I. (2015). Pervazivní vývojové poruchy. In L. Hosák, M. Hrdlička, & J. Libiger (Eds.), *Psychiatrie a pedopsychiatrie* (pp. 341–356). Karolinum.
- Hrdlička, M., & Komárek, V. (2004). *Dětský autismus*. Portál.
- Hrdlicka, M., Komarek, V., Propper, L., Kulisek, R., Zumrova, A., Faladova, L., Havlovicova, M., Sedlacek, Z., Blatny, M., & Urbanek, T. (2004). Not EEG abnormalities but epilepsy is associated with autistic regression and mental functioning in childhood autism. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 13(4), 209–213. <https://doi.org/10.1007/s00787-004-0353-7>
- Hrdlicka, M., Sanda, J., Urbanek, T., Kudr, M., Dudova, I., Kickova, S., Pospisilova, L., Mohaplova, M., Maulisova, A., Krsek, P., Kyncl, M., Blatny, M., & Komarek, V. (2019). Diffusion tensor imaging and tractography in autistic, dysphasic, and healthy control children. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 2843–2852. <https://doi.org/10.2147/NDT.S219545>
- Hrdlicka, M., Vacova, M., Oslejskova, H., Gondzova, V., Vadlejchova, I., Kocourkova, J., Koutek, J., & Dudova, I. (2016). Age at diagnosis of autism spectrum disorders: Is there an association with socioeconomic status and family self-education about autism? *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 1639–1644. <https://doi.org/10.2147/NDT.S107239>

- Hughes, C. (1996). Brief report: Planning problems in autism at the level of motor control. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26(1), 99–107. <https://doi.org/10.1007/BF02276237>
- Jansiewicz, E. M., Goldberg, M. C., Newschaffer, C. J., Denckla, M. B., Landa, R., & Mostofsky, S. H. (2006). Motor signs distinguish children with high functioning autism and Asperger's syndrome from controls. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(5), 613–621. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0109-y>
- Jayarao, M., Sohl, K., & Tanaka, T. (2015). Chiari malformation I and autism spectrum disorder: An underrecognized coexistence. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 15(1), 96–100. <https://doi.org/10.3171/2014.10.PEDS13562>
- Jeste, S. S., Sahin, M., Bolton, P., Ploubidis, G. B., & Humphrey, A. (2008). Characterization of autism in young children with tuberous sclerosis complex. *Journal of Child Neurology*, 23(5), 520–525. <https://doi.org/10.1177/0883073807309788>
- Johnco, C., & Storch, E. A. (2015). Anxiety in youth with autism spectrum disorders: Implications for treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 15(11), 1343–1352. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1111762>
- Johnson, C. P., & Myers, S. M. (2007). Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 120(5), 1183–1215. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2361>
- Jones, E. J., Gliga, T., Bedford, R., Charman, T., & Johnson, M. H. (2014). Developmental pathways to autism: A review of prospective studies of infants at risk. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 39(100), 1–33. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.12.001>
- Juranek, J., Filipek, P. A., Berenji, G. R., Modahl, C., Osann, K., & Spence, M. A. (2006). Association between amygdala volume and anxiety level: Magnetic resonance imaging (MRI) study in autistic children. *Journal of Child Neurology*, 21(12), 1051–1058. <https://doi.org/10.1177/7010.2006.00237>
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., & Minshew, N. J. (2004). Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: Evidence of underconnectivity. *Brain*, 127(8), 1811–1821. <https://doi.org/10.1093/brain/awh199>
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2, 217–250.
- Kessler, R. C., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Chatterji, S., Lee, S., Ormel, J., Ustün, T. B., & Wang, P. S. (2009). The global burden of mental disorders: An update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Epidemiologia e psichiatria sociale*, 18(1), 23–33. <https://doi.org/10.1017/s1121189x00001421>
- Kobayashi, R., & Murata, T. (1998). Setback phenomenon in autism and long-term prognosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 98(4), 296–303. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1998.tb10087.x>
- Kolvin, I. (1972). Infantile autism or infantile psychoses. *British Medical Journal*, 3(5829), 753–755
- Konopka, G., Wexler, E., Rosen, E., Mukamel, Z., Osborn, G. E., Chen, L., Lu, D., Gao, F., Gao, K., Lowe, J. K., & Geschwind, D. H. (2012). Modeling the functional genomics of autism using human neurons. *Molecular Psychiatry*, 17(2), 202–214. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.60>
- Koshino, H., Carpenter, P. A., Minshew, N. J., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., & Just, M. A. (2005). Functional connectivity in an fMRI working memory task in high-functioning autism. *NeuroImage*, 24(3), 810–821. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.09.028>

- 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>
- Kraepelin, E. 1921. *Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. E. S. Livingston.
- Krakowiak, P., Goodlin-Jones, B., Hertz-Picciotto, I., Croen, L. A., & Hansen, R. L. (2008). Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: A population-based study. *Journal of Sleep Research*, *17*(2), 197–206. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00650.x>
- Krupa, K., & Bekiesinska-Figatowska, M. (2013). Congenital and acquired abnormalities of the corpus callosum: A pictorial essay. *BioMed Research International*, *2013*, 265619. <https://doi.org/10.1155/2013/265619>
- Lai, M. C., Baron-Cohen, S., & Buxbaum, J. D. (2015a). Understanding autism in the light of sex/gender. *Molecular Autism*, *6*, 24. <https://doi.org/10.1186/s13229-015-0021-4>
- Lai, M. C., Kasee, C., Besney, R., Bonato, S., Hull, L., Mandy, W., Szatmari, P., & Ameis, S. H. (2019). Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, *6*(10), 819–829. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30289-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30289-5)
- Lai, M. C., Lombardo, M. V., Auyeung, B., Chakrabarti, B., & Baron-Cohen, S. (2015b). Sex/gender differences and autism: Setting the scene for future research. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *54*(1), 11–24. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.10.003>
- Lai, M. C., Lombardo, M. V., & Baron-Cohen, S. (2014). Autism. *Lancet*, *383*(9920), 896–910. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61539-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61539-1)
- Lai, M. C., Lombardo, M. V., Ruigrok, A. N. V., Chakrabarti, B., Wheelwright, S. J., Auyeung, B., Allison, C., & Baron-Cohen, S. (2012). Cognition in males and females with autism: Similarities and differences. *PLoS One*, *7*(10), e47198. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047198>
- Lainhart, J. E. (2006). Advances in autism neuroimaging research for the clinician and geneticist. *American Journal of Medical Genetics: Part C, Seminars in Medical Genetics*, *142C*(1), 33–39. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30080>
- Lainhart, J. E., Piven, J., Wzorek, M., Landa, R., Santangelo, S. L., Coon, H., & Folstein, S. E. (1997). Macrocephaly in children and adults with autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *36*(2), 282–290. <https://doi.org/10.1097/00004583-199702000-00019>
- Lane, A., Harpster, K., & Heathcock, J. (2012). Motor characteristics of young children referred for possible autism spectrum disorder. *Pediatric Physical Therapy*, *24*(1), 21–29. <https://doi.org/10.1097/PEP.0b013e31823e071a>
- Lange, N., Travers, B. G., Bigler, E. D., Prigge, M. B., Froehlich, A. L., Nielsen, J. A., Cariello, A. N., Zielinski, B. A., Anderson, J. S., Fletcher, P. T., Alexander, A. A., & Lainhart, J. E. (2015). Longitudinal volumetric brain changes in autism spectrum disorder ages 6–35 years. *Autism Research*, *8*(1), 82–93. <https://doi.org/10.1002/aur.1427>
- Langen, M., Bos, D., Noordermeer, S. D., Nederveen, H., van Engeland, H., & Durston, S. (2014). Changes in the development of striatum are involved in repetitive behavior in autism. *Biological Psychiatry*, *76*(5), 405–411. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.013>
- Langen, M., Durston, S., Staal, W. G., Palmen, S. J., & van Engeland, H. (2007). Caudate nucleus is enlarged in high-functioning medication-naive subjects with

- autism. *Biological Psychiatry*, 62(3), 262–266.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.040>
- Langen, M., Schnack, H. G., Nederveen, H., Bos, D., Lahuis, B. E., de Jonge, M. V., van Engeland, H., & Durston, S. (2009). Changes in the developmental trajectories of striatum in autism. *Biological Psychiatry*, 66(4), 327–333.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.03.017>
- Lee, D. O., & Ousley, O. Y. (2006). Attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in a clinic sample of children and adolescents with pervasive developmental disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 16(6), 737–746.
<https://doi.org/10.1089/cap.2006.16.737>
- Leekam, S. R., López, B., & Moore, C. (2000). Attention and joint attention in preschool children with autism. *Developmental Psychology*, 36(2), 261–273.
<https://doi.org/10.1037//0012-1649.36.2.261>
- Leekam, S. R., & Ramsden, C. A. (2006). Dyadic orienting and joint attention in preschool children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(2), 185–197. <https://doi.org/10.1007/s10803-005-0054-1>
- Lewis, J. D., Evans, A. C., Pruett, J. R., Jr., Botteron, K. N., McKinstry, R. C., Zwaigenbaum, L., Estes, A. M., Collins, D. L., Kostopoulos, P., Gerig, G., Dager, S. R., Paterson, S., Schultz, R. T., Styner, M. A., Hazlett, H. C., & Piven, J. (2017). The emergence of network inefficiencies in infants with autism spectrum disorder. *Biological Psychiatry*, 82(3), 176–185. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.03.006>
- Lewis, J. D., Evans, A. C., Pruett, J. R., Jr., Botteron, K., Zwaigenbaum, L., Estes, A., Gerig, G., Collins, L., Kostopoulos, P., McKinstry, R., Dager, S., Paterson, S., Schultz, R. T., Styner, M., Hazlett, H., & Piven, J. (2014). Network inefficiencies in autism spectrum disorder at 24 months. *Translational Psychiatry*, 4(5), e388.
<https://doi.org/10.1038/tp.2014.24>
- Lewis, J. D., Meehan, R. R., Henzel, W. J., Maurer-Fogy, I., Jeppesen, P., Klein, F., & Bird, A. (1992). Purification, sequence, and cellular localization of a novel chromosomal protein that binds to methylated DNA. *Cell*, 69(6), 905–914.
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90610-o](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90610-o)
- Lionel, A. C., Crosbie, J., Barbosa, N., Goodale, T., Thiruvahindrapuram, B., Rickaby, J., Gazzellone, M., Carson, A. R., Howe, J. L., Wang, Z., Wei, J., Stewart, A. F., Roberts, R., McPherson, R., Fiebig, A., Franke, A., Schreiber, S., Zwaigenbaum, L., Fernandez, B. A., Roberts, W., ... Scherer, S. W. (2011). Rare copy number variation discovery and cross-disorder comparisons identify risk genes for ADHD. *Science Translational Medicine*, 3(95), 95ra75. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002464>
- Liu, J., Tsang, T., Jackson, L., Ponting, C., Jeste, S. S., Bookheimer, S. Y., & Dapretto, M. (2019). Altered lateralization of dorsal language tracts in 6-week-old infants at risk for autism. *Developmental Science*, 22(3), e12768. <https://doi.org/10.1111/desc.12768>
- Loomes, R., Hull, L., & Mandy, W. (2017). What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 56(6), 466–474.
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>
- Lord, C. (1995). Follow-up of two-year-olds referred for possible autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 36(8), 1365–1382.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1995.tb01669.x>
- Lord, C., Risi, S., DiLavore, P. S., Shulman, C., Thurm, A., & Pickles, A. (2006). Autism from 2 to 9 years of age. *Archives of General Psychiatry*, 63(6), 694–701.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.6.694>

- 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>
- Lubs, H., Abidi, F., Bier, J. A., Abuelo, D., Ouzts, L., Voeller, K., Fennell, E., Stevenson, R. E., Schwartz, C. E., & Arena, F. (1999). XLMR syndrome characterized by multiple respiratory infections, hypertelorism, severe CNS deterioration and early death localizes to distal Xq28. *American Journal of Medical Genetics*, *85*(3), 243–248. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19990730\)85:3<243::aid-ajmg11>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19990730)85:3<243::aid-ajmg11>3.0.co;2-e)
- Maenner, M. J., Shaw, K. A., Baio, J., Washington, A., Patrick, M., DiRienzo, M., Christensen, D. L., Wiggins, L. D., Pettygrove, S., Andrews, J. G., Lopez, M., Hudson, A., Baroud, T., Schwenk, Y., White, T., Rosenberg, C. R., Lee, L. C., Harrington, R. A., Huston, M., ... Dietz, P. M. (2020). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries*, *69*(4), 1–12. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6904a1>
- Maestro, S., Muratori, F., Cesari, A., Pecini, C., Apicella, F., & Stern, D. (2006). A view to regressive autism through home movies. Is early development really normal? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *113*(1), 68–72. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00695.x>
- Malinger, G., Lev, D., Ben Sira, L., Kidron, D., Tamarkin, M., & Lerman-Sagie, T. (2002). Congenital periventricular pseudocysts: Prenatal sonographic appearance and clinical implications. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *20*(5), 447–451. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00840.x>
- Malow, B. A. (2004). Sleep deprivation and epilepsy. *Epilepsy Currents*, *4*(5), 193–195. <https://doi.org/10.1111/j.1535-7597.2004.04509.x>
- Mandy, W., Chilvers, R., Chowdhury, U., Salter, G., Seigal, A., & Skuse, D. (2012). Sex differences in autism spectrum disorder: Evidence from a large sample of children and adolescents. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *42*(7), 1304–1313. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1356-0>
- Maski, K. P., Jeste, S. S., & Spence, S. J. (2011). Common neurological co-morbidities in autism spectrum disorders. *Current Opinion in Pediatrics*, *23*(6), 609–615. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834c9282>
- Matsuzawa, J., Matsui, M., Konishi, T., Noguchi, K., Gur, R. C., Bilker, W., & Miyawaki, T. (2001). Age-related volumetric changes of brain gray and white matter in healthy infants and children. *Cerebral Cortex*, *11*(4), 335–342. <https://doi.org/10.1093/cercor/11.4.335>
- Maudsley, H. (1867). *The Physiology and Pathology of the Mind*. Appleton.
- Mayes, S. D., Gorman, A. A., Hillwig-Garcia, J., & Syed, E. (2013). Suicide ideation and attempts in children with autism. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *7*(1), 109–119. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2012.07.009>
- Mazurek, M. O., & Sohl, K. (2016). Sleep and behavioral problems in children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *46*(6), 1906–1915. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2723-7>

- McAlonan, G. M., Daly, E., Kumari, V., Critchley, H. D., van Amelsvoort, T., Suckling, J., Simmons, A., Sigmundsson, T., Greenwood, K., & Russell, A. (2002). Brain anatomy and sensorimotor gating in Asperger's syndrome. *Brain*, *125*(7), 1594–1606. <https://doi.org/10.1093/brain/awf150>
- Meins, M., Lehmann, J., Gerresheim, F., Herchenbach, J., Hagedorn, M., Hameister, K., & Epplen, J. T. (2005). Submicroscopic duplication in Xq28 causes increased expression of the MECP2 gene in a boy with severe mental retardation and features of Rett syndrome. *Journal of Medical Genetics*, *42*(2), e12. <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.023804>
- Mihál, V., Neklanová, M., Šimková, M., Horák, D., Michálková, K., Vaverka, M., Dvořák, P., Kučerová, L., & Kropáčová, B. (2005). Epileptický záchvat jako první projev kavernomu mozku. *Pediatric pro praxi*, *1*, 38–41.
- Miles, J. H. (2011). Autism spectrum disorders – A genetics review. *Genetics in Medicine*, *13*(4), 278–294. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181ff67ba>
- Miller, J. S., Bilder, D., Farley, M., Coon, H., Pinborough-Zimmerman, J., Jenson, W., Rice, C. E., Fombonne, E., Pingree, C. B., Ritvo, E., Ritvo, R. A., & McMahon, W. M. (2013). Autism spectrum disorder reclassified: A second look at the 1980s Utah/UCLA Autism Epidemiologic Study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *43*(1), 200–210. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1566-0>
- 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>
- Miodovnik, A., Harstad, E., Sideridis, G., & Huntington, N. (2015). Timing of the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Pediatrics*, *136*(4), e830–e837. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1502>
- Monge-Galindo, L., Pérez-Delgado, R., López-Pisón, J., Lafuente-Hidalgo, M., Ruiz del Olmo-Izuzquiza, I., & Peña-Segura, J. L. (2010). Esclerosis mesial temporal en pediatría: Espectro clínico, nuestra experiencia de 19 años [Mesial temporal sclerosis in paediatrics: Its clinical spectrum, our experience gained over a 19-year period]. *Revista de neurología*, *50*(6), 341–348. <https://doi.org/10.33588/rn.5006.2009448>
- Mosconi, M. W., Cody-Hazlett, H., Poe, M. D., Gerig, G., Gimpel-Smith, R., & Piven, J. (2009). Longitudinal study of amygdala volume and joint attention in 2- to 4-year-old children with autism. *Archives of General Psychiatry*, *66*(5), 509–516. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.19>
- Mundy, P., Card, J., & Fox, N. (2000). EEG correlates of the development of infant joint attention skills. *Developmental Psychobiology*, *36*(4), 325–338.
- Mundy, P., & Markus, J. (1997). On the nature of communication and language impairment in autism. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, *3*(4), 343–349. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2779\(1997\)3:4<343::AID-MRDD9>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2779(1997)3:4<343::AID-MRDD9>3.0.CO;2-O)
- Munson, J., Dawson, G., Abbott, R., Faja, S., Webb, S. J., Friedman, S. D., Shaw, D., Artru, A., & Dager, S. R. (2006). Amygdalar volume and behavioral development in autism. *Archives of General Psychiatry*, *63*(6), 686–693. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.6.686>
- Nacewicz, B. M., Dalton, K. M., Johnstone, T., Long, M. T., McAuliff, E. M., Oakes, T. R., Alexander, A. L., & Davidson, R. J. (2006). Amygdala volume and nonverbal social impairment in adolescent and adult males with autism. *Archives of General Psychiatry*, *63*(12), 1417–1428. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.12.1417>
- Naigles, L. R., Johnson, R., Mastergeorge, A., Ozonoff, S., Rogers, S. J., Amaral, D. G., & Nordahl, C. W. (2017). Neural correlates of language variability in preschool-aged

- boys with autism spectrum disorder. *Autism Research*, 10(6), 1107–1119. <https://doi.org/10.1002/aur.1756>
- Neul, J. L. (2012). The relationship of Rett syndrome and MECP2 disorders to autism. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 14(3), 253–262. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.3/jneul>
- NICE [National Institute for Health and Care Excellence]. (2011). Autism spectrum disorder in under 19s: Recognition, referral and diagnosis. London: NICE.
- Nikolov, R. N., Bearss, K. E., Lettinga, J., Erickson, C., Rodowski, M., Aman, M. G., McCracken, J. T., McDougle, C. J., Tierney, E., Vitiello, B., Arnold, L. E., Shah, B., Posey, D. J., Ritz, L., & Scahill, L. (2009). Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(3), 405–413. <https://doi.org/10.1007/s10803-008-0637-8>
- Nordahl, C. W., Iosif, A. M., Young, G. S., Hechtman, A., Heath, B., Lee, J. K., Libero, L., Reinhardt, V. P., Winder-Patel, B., Amaral, D. G., Rogers, S., Solomon, M., & Ozonoff, S. (2020). High psychopathology subgroup in young children with autism: Associations with biological sex and amygdala volume. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 59(12), 1353–1363.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.11.022>
- Nordahl, C. W., Iosif, A. M., Young, G. S., Perry, L. M., Dougherty, R., Lee, A., Li, D., Buonocore, M. H., Simon, T., Rogers, S., Wandell, B., & Amaral, D. G. (2015). Sex differences in the corpus callosum in preschool-aged children with autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, 6, 26. <https://doi.org/10.1186/s13229-015-0005-4>
- Nordahl, C. W., Lange, N., Li, D. D., Barnett, L. A., Lee, A., Buonocore, M. H., Simon, T. J., Rogers, S., Ozonoff, S., & Amaral, D. G. (2011). Brain enlargement is associated with regression in preschool-age boys with autism spectrum disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(50), 20195–20200. <https://doi.org/10.1073/pnas.1107560108>
- Nordahl, C. W., Scholz, R., Yang, X., Buonocore, M. H., Simon, T., Rogers, S., & Amaral, D. G. (2012). Increased rate of amygdala growth in children aged 2 to 4 years with autism spectrum disorders: A longitudinal study. *Archives of General Psychiatry*, 69(1), 53–61. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.145>
- O’Callaghan, F. J., Shiell, A. W., Osborne, J. P., & Martyn, C. N. (1998). Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet*, 351(9114), 1490. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)78872-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78872-3)
- Ohta, H., Nordahl, C. W., Iosif, A. M., Lee, A., Rogers, S., & Amaral, D. G. (2016). Increased surface area, but not cortical thickness, in a subset of young boys with autism spectrum disorder. *Autism Research*, 9(2), 232–248. <https://doi.org/10.1002/aur.1520>
- Osborn, A. G., Salzman, K. L., & Jhaveri, M. D. (2004). *Diagnostic imaging: Brain*. Amirsys.
- Ozonoff, S., Gangi, D., Hanzel, E. P., Hill, A., Hill, M. M., Miller, M., Schwichtenberg, A. J., Steinfeld, M. B., Parikh, C., & Iosif, A. M. (2018). Onset patterns in autism: Variation across informants, methods, and timing. *Autism Research*, 11(5), 788–797. <https://doi.org/10.1002/aur.1943>
- Ozonoff, S., & Iosif, A. M. (2019). Changing conceptualizations of regression: What prospective studies reveal about the onset of autism spectrum disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 100, 296–304. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.012>
- Ozonoff, S., Young, G. S., Carter, A., Messinger, D., Yirmiya, N., Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Carver, L. J., Constantino, J. N., Dobkins, K., Hutman, T., Iverson, J. M., Landa, R., Rogers, S. J., Sigman, M., & Stone, W. L. (2011). Recurrence risk for autism

- spectrum disorders: A Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics*, 128(3), e488–e495. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2825>
- Ozonoff, S., Young, G. S., Steinfeld, M. B., Hill, M. M., Cook, I., Hutman, T., Macari, S., Rogers, S. J., & Sigman, M. (2009). How early do parent concerns predict later autism diagnosis? *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 30(5), 367–375. <https://doi.org/10.1097/dbp.0b013e3181ba0fcf>
- Palinkas, L. A., Mendon, S. J., & Hamilton, A. B. (2019). Innovations in mixed methods evaluations. *Annual Review of Public Health*, 40, 423–442. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040218-044215>
- Pandey, J., Verbalis, A., Robins, D. L., Boorstein, H., Klin, A. M., Babitz, T., Chawarska, K., Volkmar, F., Green, J., Barton, M., & Fein, D. (2008). Screening for autism in older and younger toddlers with the Modified Checklist for Autism in Toddlers. *Autism*, 12(5), 513–535. <https://doi.org/10.1177/1362361308094503>
- Paparella, T., & Kasari, C. (2004). Joint attention skills and language development in special needs populations: Translating research to practice. *Infants & Young Children*, 17(3), 269–280.
- Parner, E. T., Baron-Cohen, S., Lauritsen, M. B., Jørgensen, M., Schieve, L. A., Yeargin-Allsopp, M., & Obel, C. (2012). Parental age and autism spectrum disorders. *Annals of Epidemiology*, 22(3), 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2011.12.006>
- Paul, L. K., Corsello, C., Kennedy, D. P., & Adolphs, R. (2014). Agenesis of the corpus callosum and autism: A comprehensive comparison. *Brain*, 137(6), 1813–1829. <https://doi.org/10.1093/brain/awu070>
- Paus, T., Zijdenbos, A., Worsley, K., Collins, D. L., Blumenthal, J., Giedd, J. N., Rapoport, J. L., & Evans, A. C. (1999). Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: In vivo study. *Science*, 283(5409), 1908–1911. <https://doi.org/10.1126/science.283.5409.1908>
- Pearson, N., Charman, T., Happé, F., Bolton, P. F., & McEwen, F. S. (2018). Regression in autism spectrum disorder: Reconciling findings from retrospective and prospective research. *Autism Research*, 11(12), 1602–1620. <https://doi.org/10.1002/aur.2035>
- Percy, A. K. (2011). Rett syndrome: Exploring the autism link. *Archives of Neurology*, 68(8), 985–989. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.149>
- Perou, R., Bitsko, R. H., Blumberg, S. J., Pastor, P., Ghandour, R. M., Gfroerer, J. C., Hedden, S. L., Crosby, A. E., Visser, S. N., Schieve, L. A., Parks, S. E., Hall, J. E., Brody, D., Simile, C. M., Thompson, W. W., Baio, J., Avenevoli, S., Kogan, M. D., & Huang, L. N. (2013). Mental health surveillance among children – United States, 2005–2011. *Morbidity and Mortality Weekly Report Supplements*, 62(2), 1–35.
- Peters, S. U., Hundley, R. J., Wilson, A. K., Warren, Z., Vehorn, A., Carvalho, C. M., Lupski, J. R., & Ramocki, M. B. (2013). The behavioral phenotype in MECP2 duplication syndrome: A comparison with idiopathic autism. *Autism Research*, 6(1), 42–50. <https://doi.org/10.1002/aur.1262>
- Piven, J., Arndt, S., Bailey, J., & Andreasen, N. (1996). Regional brain enlargement in autism: A magnetic resonance imaging study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35(4), 530–536. <https://doi.org/10.1097/00004583-199604000-00020>
- Piven, J., Arndt, S., Bailey, J., Haverkamp, S., Andreasen, N. C., & Palmer, P. (1995). An MRI study of brain size in autism. *American Journal of Psychiatry*, 152(8), 1145–1149. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.8.1145>
- Piven, J., Elison, J. T., & Zylka, M. J. (2017). Toward a conceptual framework for early brain and behavior development in autism. *Molecular Psychiatry*, 22(10), 1385–1394. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.131>

- Piven, J., Nehme, E., Simon, J., Barta, P., Pearlson, G., & Folstein, S. E. (1992). Magnetic resonance imaging in autism: Measurement of the cerebellum, pons, and fourth ventricle. *Biological Psychiatry*, *31*(5), 491–504. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(92\)90260-7](https://doi.org/10.1016/0006-3223(92)90260-7)
- Pote, I., Wang, S., Sethna, V., Blasi, A., Daly, E., Kuklisova-Murgasova, M., Lloyd-Fox, S., Mercure, E., Busuulwa, P., Stoencheva, V., Charman, T., Williams, S., Johnson, M. H., Murphy, D., & McAlonan, G. M. (2019). Familial risk of autism alters subcortical and cerebellar brain anatomy in infants and predicts the emergence of repetitive behaviors in early childhood. *Autism Research*, *12*(4), 614–627. <https://doi.org/10.1002/aur.2083>
- Potocki, L., Bi, W., Treadwell-Deering, D., Carvalho, C. M., Eifert, A., Friedman, E. M., Glaze, D., Krull, K., Lee, J. A., Lewis, R. A., Mendoza-Londono, R., Robbins-Furman, P., Shaw, C., Shi, X., Weissenberger, G., Withers, M., Yatsenko, S. A., Zackai, E. H., Stankiewicz, P., & Lupski, J. R. (2007). Characterization of Potocki-Lupski syndrome (dup(17)(p11.2p11.2)) and delineation of a dosage-sensitive critical interval that can convey an autism phenotype. *American Journal of Human Genetics*, *80*(4), 633–649. <https://doi.org/10.1086/512864>
- Qiu, T., Chang, C., Li, Y., Qian, L., Xiao, C. Y., Xiao, T., Xiao, X., Xiao, Y. H., Chu, K. K., Lewis, M. H., & Ke, X. (2016). Two years changes in the development of caudate nucleus are involved in restricted repetitive behaviors in 2–5-year-old children with autism spectrum disorder. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *19*, 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2016.02.010>
- Ramachandran, V. S., & Oberman, L. M. (2006). Broken mirrors: A theory of autism. *Scientific American*, *295*(5), 62–69. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican1106-62>
- Ramocki, M. B., Peters, S. U., Tavyev, Y. J., Zhang, F., Carvalho, C. M., Schaaf, C. P., Richman, R., Fang, P., Glaze, D. G., Lupski, J. R., & Zoghbi, H. Y. (2009). Autism and other neuropsychiatric symptoms are prevalent in individuals with MeCP2 duplication syndrome. *Annals of Neurology*, *66*(6), 771–782. <https://doi.org/10.1002/ana.21715>
- Raybaud, C. (2010). The corpus callosum, the other great forebrain commissures, and the septum pellucidum: Anatomy, development, and malformation. *Neuroradiology*, *52*(6), 447–477. <https://doi.org/10.1007/s00234-010-0696-3>
- Redcay, E. (2008). The superior temporal sulcus performs a common function for social and speech perception: Implications for the emergence of autism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *32*(1), 123–142. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.06.004>
- Reddy, K. S. (2005). Cytogenetic abnormalities and fragile-X syndrome in autism spectrum disorder. *BMC Medical Genetics*, *6*, 3. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-6-3>
- Retico, A., Giuliano, A., Tancredi, R., Cosenza, A., Apicella, F., Narzisi, A., Biagi, L., Tosetti, M., Muratori, F., & Calderoni, S. (2016). The effect of gender on the neuroanatomy of children with autism spectrum disorders: A support vector machine case-control study. *Molecular Autism*, *7*, 5. <https://doi.org/10.1186/s13229-015-0067-3>
- Rett, A. (1966). Über ein eigenartiges hirnatrophisches Syndrom bei Hyperammonämie im Kindersalter [On an unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood]. *Wiener medizinische Wochenschrift*, *116*(37), 723–726.
- Richards, C., Jones, C., Groves, L., Moss, J., & Oliver, C. (2015). Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: A systematic review and

- meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 2(10), 909–916. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00376-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00376-4)
- Rimland, B. (1964). *Infantile autism: The syndrome and its implications for a neural theory of behavior*. Appleton-Century-Crofts.
- Rinehart, N. J., Tonge, B. J., Iansek, R., McGinley, J., Brereton, A. V., Enticott, P. G., & Bradshaw, J. L. (2006). Gait function in newly diagnosed children with autism: Cerebellar and basal ganglia related motor disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48(10), 819–824. <https://doi.org/10.1017/S0012162206001769>
- Ritvo, E. R., & Freeman, B. J. (1978). Current research on the syndrome of autism: Introduction, the National Society for Autistic Children's definition of the syndrome of autism. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 17(4), 565–575. [https://doi.org/10.1016/s0002-7138\(09\)61011-6](https://doi.org/10.1016/s0002-7138(09)61011-6)
- Robins, D. L., Fein, D., & Barton, M. L. (1999). *The modified checklist for autism in toddlers (M-CHAT)*. Self-published.
- 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>
- Rogers, S. J., & DiLalla, D. L. (1990). Age of symptom onset in young children with pervasive developmental disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 29(6), 863–872. <https://doi.org/10.1097/00004583-199011000-00004>
- Rogers, S. J., Wehner, D. E., & Hagerman, R. (2001). The behavioral phenotype in fragile X: Symptoms of autism in very young children with fragile X syndrome, idiopathic autism, and other developmental disorders. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 22(6), 409–417. <https://doi.org/10.1097/00004703-200112000-00008>
- Rojas, D. C., Peterson, E., Winterrowd, E., Reite, M. L., Rogers, S. J., & Tregellas, J. R. (2006). Regional gray matter volumetric changes in autism associated with social and repetitive behavior symptoms. *BMC Psychiatry*, 6, 56. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-6-56>
- Romero, M., Aguilar, J. M., Del-Rey-Mejías, Á., Mayoral, F., Rapado, M., Peciña, M., Barbancho, M. Á., Ruiz-Veguilla, M., & Lara, J. P. (2016). Psychiatric comorbidities in autism spectrum disorder: A comparative study between DSM-IV-TR and DSM-5 diagnosis. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 16(3), 266–275. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2016.03.001>
- Ross, J. L., Roeltgen, D. P., Kushner, H., Zinn, A. R., Reiss, A., Bardsley, M. Z., McCauley, E., & Tartaglia, N. (2012). Behavioral and social phenotypes in boys with 47,XYY syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome. *Pediatrics*, 129(4), 769–778. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0719>
- Rossi, P. G., Posar, A., & Parmeggiani, A. (2000). Epilepsy in adolescents and young adults with autistic disorder. *Brain and Development*, 22(2), 102–106. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(99\)00124-2](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(99)00124-2)
- Rutter, M. (1972). Childhood schizophrenia reconsidered. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 2(4), 315–337. <https://doi.org/10.1007/BF01537622>
- Rutter, M. (1978). Diagnosis and definition of childhood autism. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 8(2), 139–161. <https://doi.org/10.1007/BF01537863>
- Sanders, S. J., Ercan-Sencicek, A. G., Hus, V., Luo, R., Murtha, M. T., Moreno-De-Luca, D., Chu, S. H., Moreau, M. P., Gupta, A. R., Thomson, S. A., Mason, C. E., Bilguvar, K., Celestino-Soper, P. B., Choi, M., Crawford, E. L., Davis, L., Wright, N. R., Dhodapkar, R. M., DiCola, M., DiLullo, N. M., ... State, M. W. (2011). Multiple

- recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron*, 70(5), 863–885. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.002>
- Schaaf, R. C., & Mailloux, Z. (2015). *Clinician's guide for implementing Ayres Sensory Integration®: Promoting participation for children with autism*. American Occupational Therapy Association.
- Schaefer, G. B., & Mendelsohn, N. J. (2008). Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders. *Genetics in Medicine*, 10(1), 4–12. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31815efdd7>
- 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>
- Schroeder, S. R., Oster-Granite, M. L., Berkson, G., Bodfish, J. W., Breese, G. R., Cataldo, M. F., Cook, E. H., Crnic, L. S., DeLeon, I., Fisher, W., Harris, J. C., Horner, R. H., Iwata, B., Jinnah, H. A., King, B. H., Lauder, J. M., Lewis, M. H., Newell, K., Nyhan, W. L., Rojahn, J., ... Wong, D. F. (2001). Self-injurious behavior: Gene-brain-behavior relationships. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 7(1), 3–12.
- Schultz, R. T. (2005). Developmental deficits in social perception in autism: The role of the amygdala and fusiform face area. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23(2–3), 125–141. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2004.12.012>
- Schumann, C. M., Barnes, C. C., Lord, C., & Courchesne, E. (2009). Amygdala enlargement in toddlers with autism related to severity of social and communication impairments. *Biological Psychiatry*, 66(10), 942–949. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.07.007>
- Schumann, C. M., Bloss, C. S., Barnes, C. C., Wideman, G. M., Carper, R. A., Akshoomoff, N., Pierce, K., Hagler, D., Schork, N., Lord, C., & Courchesne, E. (2010). Longitudinal magnetic resonance imaging study of cortical development through early childhood in autism. *Journal of Neuroscience*, 30(12), 4419–4427. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5714-09.2010>
- Scott, J. A., Schumann, C. M., Goodlin-Jones, B. L., & Amaral, D. G. (2009). A comprehensive volumetric analysis of the cerebellum in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Autism Research*, 2(5), 246–257. <https://doi.org/10.1002/aur.97>
- Sears, L. L., Vest, C., Mohamed, S., Bailey, J., Ranson, B. J., & Piven, J. (1999). An MRI study of the basal ganglia in autism. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 23(4), 613–624. [https://doi.org/10.1016/s0278-5846\(99\)00020-2](https://doi.org/10.1016/s0278-5846(99)00020-2)
- Sedláček, Z. (2021). Genetika neurovývojových poruch. *Česká a slovenská psychiatrie*, 117(2): 83–90.
- Shaffer, D. (1996). A participant's observations: Preparing DSM-IV. *Canadian Journal of Psychiatry*, 41(6), 325–329. <https://doi.org/10.1177/070674379604100602>
- Shaw, C. M., & Alvord, E. C., Jr. (1974). Subependymal germinolysis. *Archives of Neurology*, 31(6), 374–381. <https://doi.org/10.1001/archneur.1974.00490420040003>
- Shen, M. D., Kim, S. H., McKinstry, R. C., Gu, H., Hazlett, H. C., Nordahl, C. W., Emerson, R. W., Shaw, D., Elison, J. T., Swanson, M. R., Fonov, V. S., Gerig, G., Dager, S. R.,

- Botteron, K. N., Paterson, S., Schultz, R. T., Evans, A. C., Estes, A. M., Zwaigenbaum, L., Styner, M. A., & Piven, J. (2017). Increased extra-axial cerebrospinal fluid in high-risk infants who later develop autism. *Biological Psychiatry*, 82(3), 186–193. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.02.1095>
- Shen, M. D., Li, D. D., Keown, C. L., Lee, A., Johnson, R. T., Angkustsiri, K., Rogers, S. J., Müller, R. A., Amaral, D. G., & Nordahl, C. W. (2016). Functional connectivity of the amygdala is disrupted in preschool-aged children with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 55(9), 817–824. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.05.020>
- Shen, M. D., Nordahl, C. W., Li, D. D., Lee, A., Angkustsiri, K., Emerson, R. W., Rogers, S. J., Ozonoff, S., & Amaral, D. G. (2018). Extra-axial cerebrospinal fluid in high-risk and normal-risk children with autism aged 2–4 years: A case-control study. *Lancet Psychiatry*, 5(11), 895–904. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30294-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30294-3)
- 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>
- Shmaya, Y., Eilat-Adar, S., Leitner, Y., Reif, S., & Gabis, L. (2015). Nutritional deficiencies and overweight prevalence among children with autism spectrum disorder. *Research in Developmental Disabilities*, 38, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.11.020>
- Siegel, B., Vukicevic, J., Elliott, G. R., & Kraemer, H. C. (1989). The use of signal detection theory to assess DSM-III-R criteria for autistic disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28(4), 542–548. <https://doi.org/10.1097/00004583-198907000-00013>
- Smith, L. E., Barker, E. T., Seltzer, M. M., Abbeduto, L., & Greenberg, J. S. (2012). Behavioral phenotype of fragile X syndrome in adolescence and adulthood. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 117(1), 1–17. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-117.1.1>
- Solomon, M., Miller, M., Taylor, S. L., Hinshaw, S. P., & Carter, C. S. (2012). Autism symptoms and internalizing psychopathology in girls and boys with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(1), 48–59. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1215-z>
- Solso, S., Xu, R., Proudfoot, J., Hagler, D. J., Jr., Campbell, K., Venkatraman, V., Carter Barnes, C., Ahrens-Barbeau, C., Pierce, K., Dale, A., Eyler, L., & Courchesne, E. (2016). Diffusion tensor imaging provides evidence of possible axonal overconnectivity in frontal lobes in autism spectrum disorder toddlers. *Biological Psychiatry*, 79(8), 676–684. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.06.029>
- Sparks, B. F., Friedman, S. D., Shaw, D. W., Aylward, E. H., Echelard, D., Artru, A. A., Maravilla, K. R., Giedd, J. N., Munson, J., Dawson, G., & Dager, S. R. (2002). Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology*, 59(2), 184–192. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.2.184>
- Spence, S. J., & Schneider, M. T. (2009). The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatric Research*, 65(6), 599–606. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819e7168>
- 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>
- Steiner, C. E., Guerreiro, M. M., & Marques-de-Faria, A. P. (2003). Genetic and neurological evaluation in a sample of individuals with pervasive developmental disorders.

- Arquivos de neuro-psiquiatria*, 61(2A), 176–180. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2003000200003>
- Stone, W. L., Lee, E. B., Ashford, L., Brissie, J., Hepburn, S. L., Coonrod, E. E., & Weiss, B. H. (1999). Can autism be diagnosed accurately in children under 3 years? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 40(2), 219–226.
- Stoodley, C. J. (2014). Distinct regions of the cerebellum show gray matter decreases in autism, ADHD, and developmental dyslexia. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8, 92. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00092>
- Sturner, R., Howard, B., Bergmann, P., Morrel, T., Landa, R., Walton, K., & Marks, D. (2017). Accurate autism screening at the 18-month well-child visit requires different strategies than at 24 months. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 47(10), 3296–3310. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3231-0>
- Swanson, M. R., & Piven, J. (2017). Neurodevelopment of autism: The first three years of life In M. F. Casanova, A. El-Baz, & J. S. Suri (Eds.), *Autism imaging and devices* (pp. 37–58). CRC Press.
- Swanson, M. R., Shen, M. D., Wolff, J. J., Elison, J. T., Emerson, R. W., Styner, M. A., Hazlett, H. C., Truong, K., Watson, L. R., Paterson, S., Marrus, N., Botteron, K. N., Pandey, J., Schultz, R. T., Dager, S. R., Zwaigenbaum, L., Estes, A. M., & Piven, J. (2017). Subcortical brain and behavior phenotypes differentiate infants with autism versus language delay. *Biological Psychiatry*, 2(8), 664–672. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.07.007>
- Szatmari, P., Liu, X. Q., Goldberg, J., Zwaigenbaum, L., Paterson, A. D., Woodbury-Smith, M., Georgiades, S., Duku, E., & Thompson, A. (2012). Sex differences in repetitive stereotyped behaviors in autism: Implications for genetic liability. *American Journal of Medical Genetics: Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 159B(1), 5–12. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31238>
- Sztainberg, Y., & Zoghbi, H. Y. (2016). Lessons learned from studying syndromic autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience*, 19(11), 1408–1417. <https://doi.org/10.1038/nn.4420>
- Tanaka-Arakawa, M. M., Matsui, M., Tanaka, C., Uematsu, A., Uda, S., Miura, K., Sakai, T., & Noguchi, K. (2015). Developmental changes in the corpus callosum from infancy to early adulthood: A structural magnetic resonance imaging study. *PloS One*, 10(3), e0118760. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118760>
- Tartaglia, N. R., Wilson, R., Miller, J. S., Rafalko, J., Cordeiro, L., Davis, S., Hessler, D., & Ross, J. (2017). Autism spectrum disorder in males with sex chromosome aneuploidy: XXY/Klinefelter syndrome, XYY, and XXYY. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 38(3), 197–207. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000429>
- Tavassoli, T., Miller, L. J., Schoen, S. A., Jo Brout, J., Sullivan, J., & Baron-Cohen, S. (2018). Sensory reactivity, empathizing and systemizing in autism spectrum conditions and sensory processing disorder. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 29, 72–77. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.05.005>
- Toh, T. H., Tan, V. W., Lau, P. S., & Kiyu, A. (2018). Accuracy of Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in detecting autism and other developmental disorders in community clinics. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48(1), 28–35. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3287-x>
- Tolbert, L., Brown, R., Fowler, P., & Parsons, D. (2001). Brief report: Lack of correlation between age of symptom onset and contemporaneous presentation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(2), 241–245. <https://doi.org/10.1023/a:1010763502253>

- Travers, B. G., Adluru, N., Ennis, C., Tromp, D., Destiche, D., Doran, S., Bigler, E. D., Lange, N., Lainhart, J. E., & Alexander, A. L. (2012). Diffusion tensor imaging in autism spectrum disorder: A review. *Autism Research*, 5(5), 289–313. <https://doi.org/10.1002/aur.1243>
- Travers, B. G., Tromp, D. P. M., Adluru, N., Lange, N., Destiche, D., Ennis, C., Nielsen, J. A., Froehlich, A. L., Prigge, M. B., Fletcher, P. T., Anderson, J. S., Zielinski, B. A., Bigler, E. D., Lainhart, J. E., & Alexander, A. L. (2015). Atypical development of white matter microstructure of the corpus callosum in males with autism: A longitudinal investigation. *Molecular Autism*, 6, 15. <https://doi.org/10.1186/s13229-015-0001-8>
- Tuchman, R. F., & Rapin, I. (1997). Regression in pervasive developmental disorders: Seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics*, 99(4): 560–566. <https://doi.org/10.1542/peds.99.4.560>
- Turner, L. M., Stone, W. L., Pozdol, S. L., & Coonrod, E. E. (2006). Follow-up of children with autism spectrum disorders from age 2 to age 9. *Autism*, 10(3), 243–265. <https://doi.org/10.1177/1362361306063296>
- Van Esch, H., Bauters, M., Ignatius, J., Jansen, M., Raynaud, M., Hollanders, K., Lugtenberg, D., Bienvenu, T., Jensen, L. R., Gecz, J., Moraine, C., Marynen, P., Fryns, J. P., & Froyen, G. (2005). Duplication of the MECP2 region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males. *American Journal of Human Genetics*, 77(3), 442–453. <https://doi.org/10.1086/444549>
- Viscidi, E. W., Triche, E. W., Pescosolido, M. F., McLean, R. L., Joseph, R. M., Spence, S. J., & Morrow, E. M. (2013). Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PloS One*, 8(7), e67797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067797>
- Volkmar, F. R. (1992). Childhood disintegrative disorder: Issues for DSM-IV. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 22(4), 625–642. <https://doi.org/10.1007/BF01046331>
- Volkmar, F. R., Cicchetti, D. V., Bregman, J., & Cohen, D. J. (1992a). Three diagnostic systems for autism: DSM-III, DSM-III-R, and ICD-10. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 22(4), 483–492. <https://doi.org/10.1007/BF01046323>
- Volkmar, F. R., Cicchetti, D. V., Cohen, D. J., & Bregman, J. (1992b). Brief report: Developmental aspects of DSM-III-R criteria for autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 22(4), 657–662. <https://doi.org/10.1007/BF01046334>
- Volkmar, F. R., & Nelson, D. S. (1990). Seizure disorders in autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 29(1), 127–129. <https://doi.org/10.1097/00004583-199001000-00020>
- Volkmar, F. R., Paul, R., Klin, A., & Cohen, D. (2005). *Handbook of autism and pervasive developmental disorders* (3rd ed.). J. Wiley & Sons.
- 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>
- Wang, C., Geng, H., Liu, W., & Zhang, G. (2017). Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine*, 96(18), e6696. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006696>
- Waterhouse, L., Wing, L., Spitzer, R., & Siegel, B. (1993). Diagnosis by DSM-III-R versus ICD-10 criteria. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 23(3), 572–575.
- Webb, S. J., Sparks, B. F., Friedman, S. D., Shaw, D. W., Giedd, J., Dawson, G., & Dager, S. R. (2009). Cerebellar vermal volumes and behavioral correlates in children with

- autism spectrum disorder. *Psychiatry Research*, 172(1), 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2008.06.001>
- Wegiel, J., Kuchna, I., Nowicki, K., Imaki, H., Wegiel, J., Marchi, E., Ma, S. Y., Chauhan, A., Chauhan, V., Bobrowicz, T. W., de Leon, M., Louis, L. A., Cohen, I. L., London, E., Brown, W. T., & Wisniewski, T. (2010). The neuropathology of autism: Defects of neurogenesis and neuronal migration, and dysplastic changes. *Acta Neuropathologica*, 119(6), 755–770. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0655-4>
- Weinstein, M., Ben-Sira, L., Levy, Y., Zachor, D. A., Ben Itzhak, E., Artzi, M., Tarrasch, R., Eksteine, P. M., Hendler, T., & Ben Bashat, D. (2011). Abnormal white matter integrity in young children with autism. *Human Brain Mapping*, 32(4), 534–543. <https://doi.org/10.1002/hbm.21042>
- Werling, D. M. (2016). The role of sex-differential biology in risk for autism spectrum disorder. *Biology of Sex Differences*, 7, 58. <https://doi.org/10.1186/s13293-016-0112-8>
- Werling, D. M., & Geschwind, D. H. (2013). Sex differences in autism spectrum disorders. *Current Opinion in Neurology*, 26(2), 146–153. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835ee548>
- Werner, E., & Dawson, G. (2005). Validation of the phenomenon of autistic regression using home videotapes. *Archives of General Psychiatry*, 62(8), 889–895. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.8.889>
- Werner, E., Dawson, G., Munson, J., & Osterling, J. (2005). Variation in early developmental course in autism and its relation with behavioral outcome at 3–4 years of age. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35(3), 337–350. <https://doi.org/10.1007/s10803-005-3301-6>
- Wetherby, A. M., Prizant, B. M., & Hutchinson, T. A. (1998). Communicative, social/affective, and symbolic profiles of young children with autism and pervasive developmental disorders. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 7(2), 79–91. <https://doi.org/10.1044/1058-0360.0702.79>
- Wetherby, A. M., Prizant, B. M., & Schuler, A. L. (2000). Understanding the nature of communication and language impairments. In A. M. Wetherby & B. M. Prizant (Eds.), *Autism spectrum disorders* (pp. 109–141). P. H. Brookes.
- White, S. W., Oswald, D., Ollendick, T., & Scahill, L. (2009). Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Clinical Psychology Review*, 29(3), 216–229. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.01.003>
- WHO [World Health Organization]. (1957). *Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death* (7th rev.) [ICD-7]. WHO.
- WHO [World Health Organization]. (1967). *Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death* (8th rev., Vol. 1) [ICD-8]. WHO.
- WHO [World Health Organization]. (1977). *Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death* (9th rev., Vol. 1) [ICD-9]. WHO.
- WHO [World Health Organization]. (1990). *International statistical classification of diseases and related health problems* (10th rev.) [ICD-10]. WHO.
- WHO [World Health Organization]. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. WHO.
- WHO [World Health Organization]. (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research*. WHO.
- WHO [World Health Organization]. (2018). *International classification of diseases for mortality and morbidity statistics* (11th rev.) [ICD-11]. WHO.

- WHO [World Health Organization]. (n.d.). *History of the development of the ICD*. Retrieved November 2, 2013, from <http://www.who.int/classifications/icd/en/HistoryOfICD.pdf>
- Wing, L. (1981). Asperger's syndrome: A clinical account. *Psychological Medicine, 11*(1), 115–129. <https://doi.org/10.1017/s0033291700053332>
- Wing, L. (1988). The continuum of autistic characteristics. In E. Schopler & G. B. Mesibov (Eds.), *Diagnosis and assessment in autism* (pp. 91–110). Plenum Press.
- Wolff, J. J., Bodfish, J. W., Hazlett, H. C., Lightbody, A. A., Reiss, A. L., & Piven, J. (2012). Evidence of a distinct behavioral phenotype in young boys with fragile X syndrome and autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 51*(12), 1324–1332. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.09.001>
- Wolff, J. J., Gerig, G., Lewis, J. D., Soda, T., Styner, M. A., Vachet, C., Botteron, K. N., Elison, J. T., Dager, S. R., Estes, A. M., Hazlett, H. C., Schultz, R. T., Zwaigenbaum, L., & Piven, J. (2015). Altered corpus callosum morphology associated with autism over the first 2 years of life. *Brain, 138*(7), 2046–2058. <https://doi.org/10.1093/brain/awv118>
- Wolff, J. J., Gu, H., Gerig, G., Elison, J. T., Styner, M., Gouttard, S., Botteron, K. N., Dager, S. R., Dawson, G., Estes, A. M., Evans, A. C., Hazlett, H. C., Kostopoulos, P., McKinstry, R. C., Paterson, S. J., Schultz, R. T., Zwaigenbaum, L., & Piven, J. (2012). Differences in white matter fiber tract development present from 6 to 24 months in infants with autism. *American Journal of Psychiatry, 169*(6), 589–600. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11091447>
- Wolff, J. J., Jacob, S., & Elison, J. T. (2018). The journey to autism: Insights from neuroimaging studies of infants and toddlers. *Development and Psychopathology, 30*(2), 479–495. <https://doi.org/10.1017/S0954579417000980>
- Wolff, J. J., & Piven, J. (2013). On the emergence of autism: Neuroimaging findings from birth to preschool. *Neuropsychiatry, 3*(2), 209–222.
- Wolff, J. J., Swanson, M. R., Elison, J. T., Gerig, G., Pruett, J. R., Jr., Styner, M. A., Vachet, C., Botteron, K. N., Dager, S. R., Estes, A. M., Hazlett, H. C., Schultz, R. T., Shen, M. D., Zwaigenbaum, L., & Piven, J. (2017). Neural circuitry at age 6 months associated with later repetitive behavior and sensory responsiveness in autism. *Molecular Autism, 8*, 8. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0126-z>
- Woolfenden, S., Sarkozy, V., Ridley, G., Coory, M., & Williams, K. (2012). A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder – epilepsy and mortality. *Developmental Medicine and Child Neurology, 54*(4), 306–312. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04223.x>
- Xiao, Z., Qiu, T., Ke, X., Xiao, X., Xiao, T., Liang, F., Zou, B., Huang, H., Fang, H., Chu, K., Zhang, J., & Liu, Y. (2014). Autism spectrum disorder as early neurodevelopmental disorder: Evidence from the brain imaging abnormalities in 2–3 years old toddlers. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 44*(7), 1633–1640. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2033-x>
- Xu, G., Strathearn, L., Liu, B., & Bao, W. (2018). Prevalence of autism spectrum disorder among US children and adolescents, 2014–2016. *JAMA, 319*(1), 81–82. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17812>
- Yamasaki, T., Maekawa, T., Fujita, T., & Tobimatsu, S. (2017). Connectopathy in autism spectrum disorders: A review of evidence from visual evoked potentials and diffusion magnetic resonance imaging. *Frontiers in Neuroscience, 11*, 627. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00627>
- Yang, Z., Matsumoto, A., Nakayama, K., Jimbo, E. F., Kojima, K., Nagata, K., Iwamoto, S., & Yamagata, T. (2016). Circadian-relevant genes are highly polymorphic in autism

- spectrum disorder patients. *Brain & Development*, 38(1), 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.04.006>
- Yin, J., & Schaaf, C. P. (2017). Autism genetics – An overview. *Prenatal Diagnosis*, 37(1), 14–30. <https://doi.org/10.1002/pd.4942>
- Zeglam, A. M., Al-Ogab, M. F., & Al-Shaftery, 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>
- Zoghbi, H. Y., & Bear, M. F. (2012). Synaptic dysfunction in neurodevelopmental disorders associated with autism and intellectual disabilities. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(3), a009886. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009886>
- Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Lord, C., Rogers, S., Carter, A., Carver, L., Chawarska, K., Constantino, J., Dawson, G., Dobkins, K., Fein, D., Iverson, J., Klin, A., Landa, R., Messinger, D., Ozonoff, S., Sigman, M., Stone, W., Tager-Flusberg, H., & Yirmiya, N. (2009). Clinical assessment and management of toddlers with suspected autism spectrum disorder: Insights from studies of high-risk infants. *Pediatrics*, 123(5), 1383–1391. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1606>
- Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Rogers, T., Roberts, W., Brian, J., & Szatmari, P. (2005). Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23(2–3), 143–152. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2004.05.001>

Poděkování

Poděkování patří především mému školiteli, prof. MUDr. Michalu Hrdličkovi, CSc., přednostovi Dětské psychiatrické kliniky 2. LF UK a FN Motol, za cenné rady a odborné vedení v průběhu celého postgraduálního studia včetně zpracování disertační práce. Dále děkuji MUDr. Jirímu Lisému, CSc., zkušenému neuroradiologovi, za hodnocení snímků a kategorizaci nálezů.