

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: BBI



Klára Cenková

Vliv autismu na morfologii obličeje

Influence of autism on facial morphology

Bakalářská práce

Vedoucí práce: prof. RNDr. Jana Velemínská, Ph.D.

Praha, 2023

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 11.12. 2023

Podpis:

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucí mé bakalářské práce prof. RNDr. Janě Velemínské, Ph.D. za podporu a odborné vedení při psaní práce. Dále bych ráda poděkovala za podporu též rodině.

Abstrakt

Autismus (PAS) je závažné pervazivní neurovývojové onemocnění s dosud ne zcela jasnou etiologií, avšak rostoucí incidencí. Na úspěšnost jeho léčby a zvýšení kvality života jedinců s PAS má zásadní vliv raná diagnostika a včasné zahájení terapie. K usnadnění diagnostiky může výraznou měrou přispět identifikace biomarkerů v podobě specifických rysů obličeje jedinců s autismem. Tyto dysmorfologie v obličeji mají základ v prenatálním období jako důsledek společné a vzájemně se ovlivňující embryogeneze obličeje a mozku a odráží neurovývojovou podstatu autismu. Pomocí speciálních antropometrických metod lze stanovit specifické fenotypy obličeje, s jejichž pomocí je možné řadit jedince s PAS též do skupin podle závažnosti onemocnění.

Klíčová slova:

Autismus, dysmorfologie obličeje, PAS, biomarkery, antropometrie

Abstract

Autism (ASD) is a severe pervasive neurodevelopmental disorder with an as yet unclear etiology but increasing incidence. Early diagnosis and early initiation of therapy are crucial to the success of its treatment and to improving the quality of life of individuals with PAS. The identification of biomarkers in the form of specific facial features of individuals with autism can contribute significantly to facilitating diagnosis. These facial dysmorphologies have their basis in the prenatal period as a consequence of the common and interacting embryogenesis of the face and brain and reflect the neurodevelopmental basis of autism. Using special anthropometric methods, specific facial phenotypes can be determined, which can also be used to classify individuals with PAS into groups according to the severity of the disorder.

Key words:

Autism, facial dysmorphology, ASD, biomarkers, anthropometry

Obsah

1	Úvod.....	1
2	Autismus	2
3	Provázanost vývoje mozku a obličeje.....	3
4	Antropometrické metody při analýze obličejových struktur.....	4
5	Morfologie obličeje u PAS.....	9
5.1	Variabilita obličeje a dysmorfologie.....	9
5.2	Dysmorfologie hlavy a obličeje u jedinců s PAS	10
5.2.1	Abnormality hlavy u jedinců s PAS	11
5.2.2	Abnormality obličeje a jeho klíčových částí u jedinců s PAS.....	11
5.2.2.1	Oči	11
5.2.2.2	Nos.....	12
5.2.2.3	Ústa a okolí úst	13
5.2.3	Asymetrie obličeje.....	13
5.2.4	Hypermaskulinita	14
5.2.5	Morfologie obličeje jako biomarker podskupin PAS	16
6	Závěr	19
7	Seznam literatury	21

1 Úvod

Obličej je zdrojem nejpodstatnějších vjemů v mezilidské komunikaci. Lze z něj vyčíst například emoce, věk, pohlaví i zdravotní stav druhého člověka (Blažek, 2009) a v krátké době si tak o něm vytvořit jasný obraz (Blažek, 2009; Okada et al., 2013).

Utváření obličeje a přítomnost mírných malformací kraniofaciálních struktur může vypovídat i o přítomnosti neurovývojových patologií a pomoci s včasnou diagnostikou u behaviorálních syndromů, jako je např. autismus (LaMantia, 2020).

Důvodem je embryologická jednota předního mozku, neuroepitelu, neurální lišty a obličejového ektodermu v průběhu raného fetálního života, která je za obličejovou dysmorfogenezí u poruch raného vývoje mozku zodpovědná (Bowden, 1992).

Mozek se vyvíjí ve shodě a koordinaci s tkáněmi obličeje, přičemž navzájem ovlivňují svůj vývoj a sdílejí genetické signální dráhy (Aldridge et al., 2011).

Ve své bakalářské práci se chci zabývat dysmorfologiemi obličeje u autismu, který je důsledkem změn v embryonálním vývoji mozku, a z toho důvodu může obličej u osob s PAS vykazovat jemné rozdíly v obličejí ve srovnání s normou (Aldridge et al., 2011).

Podle řady studií pak může tato jemná dysmorfologie rysů v obličejí přispět k hlubšímu poznání genů podílejících se na vývoji mozku a obličeje (Aldridge et al., 2011) a vývojovém původu autismu (Ozgen et al., 2013).

Zaměření výzkumu autismu na neuroanatomické základy jednotlivých behaviorálních fenotypů je čím dál častější, neboť značná heterogenita je hlavním důvodem nedostatečného pokroku v pochopení etiologie a genetických základů této poruchy (Aldridge et al., 2011). Roste zajímavost obličejových dysmorfologií pro klinickou praxi, neboť je lze využít jako relevantní biomarker u obtížněji diagnostikovatelných onemocnění, mezi něž se autismus řadí (Shen et al., 2020). Nalezení funkčních biomarkerů může mít právě u poruch autistického spektra velký význam pro včasné odhalení a léčbu (Obafemi-Ajayi et al., 2015).

Tato bakalářská práce si klade za cíl předložit souhrn aktuálních zjištění o dysmorfologiích obličeje u autismu (PAS).

2 Autismus

Autismus je psychiatrické onemocnění způsobené abnormálním vývojem centrální nervové soustavy. Tato neurobiologická porucha je jednou z nejzávažnějších poruch dětského mentálního vývoje a je charakterizovaná řadou neuropsychologických a behaviorálních deficitů. Hlavními příznaky jsou kognitivní poruchy, nedostatek sociálních dovedností a stereotypní chování (Bhat et al., 2014). Projevuje se neschopností vytvářet sociální vazby, samotářstvím, neschopností komunikovat řečí a dotvářet komunikaci gesty a mimikou, úzkým a stereotypním spektrem zájmů, neadekvátní reakcí na sensorické stimuly, odpor ke změnám apod. (Frye, 2018).

Diagnóza autismu bývá nejčastěji stanovena ve věku 3 let. Pojem *autismus* (pochází z řeckého slova *αυτός* (autos), což znamená „sám“), zahrnuje klinicky heterogenní spektrum chorob, které se označuje jako poruchy autistického spektra (PAS), anglicky *Autism spectrum disorders* (ASD). Jedná se o pervazivní, tedy komplexní onemocnění, jehož diagnostika je náročná, a které má mnoho etiologií, podtypů a vývojových trajektorií. Na pacienta má celoživotní dopad (Lyll et al., 2017; Masi et al., 2017).

Výskyt poruchy v populaci vyspělých zemí se odhaduje mezi 1 % a 1,5 %, jeho incidence navíc dramaticky stoupá, a tak může být výskyt i vyšší (Bhat et al., 2014; Lai et al., 2014; Ornoy et al., 2015; Lyll et al., 2017). Často je doprovázené komorbiditami (Lai et al., 2014).

Přesné příčiny vzniku autismu jsou zatím nejasné (Schroeder et al., 2010; Sauer et al., 2021). Jde o složitou souhru genů, neurologických drah, neurotransmiterů a vnějších faktorů (Schroeder et al., 2010; Chaste and Leboyer, 2012; Lai et al., 2014; Ornoy et al., 2015; Lyll et al., 2017).

Uvažovány jsou i enviromentální příčiny autismu, které působí prenatálně skrze matku. Mezi tyto potenciální faktory patří těžké kovy, chemické látky jako rozpouštědla, výfukové plyny, fenoly, pesticidy, alkohol, kouření a drogy, ale i některá infekční onemocnění (Lyll et al., 2014; Lam et al., 2016; Salari et al., 2022). Autismus může být také vyvolán zvýšeným vystavením plodu testosteronu (Baron-Cohen, 2002).

K určení patologie autismu může vést zkoumání genetické a fyziologické struktury mozku. V raném věku je však diagnostika autismu náročná vzhledem k fenotypové a etiologické heterogenitě mezi jedinci s poruchou autistického spektra. Časné příznaky

poruchy mohou být odhaleny identifikací fenotypových, behaviorálních a neurofyziologických rizikových ukazatelů pomocí neurozobrazovacích technik (Bhat et al., 2014).

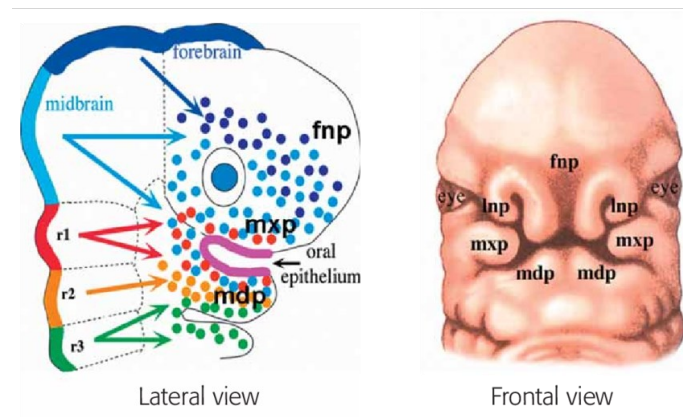
3 Provázanost vývoje mozku a obličeje

Vývoj obličeje je složitý, přísně geneticky kontrolovaný proces (Kouskoura et al., 2011). Významnou roli ve vývoji obličeje mají buňky neurální lišty, které se oddělují z neurální ploténky (Kouskoura et al., 2011; Marcucio et al., 2015). Neurální ploténka je zároveň základem, ze kterého vzniká mozek (Vacek, 2006). Je tak zřejmé, že embryonální obličej a přední mozek se vyvíjejí v bezprostředním propojení (Aldridge et al., 2011). Buňky neurální lišty migrují k vyvíjejícím se faryngálním obloukům (obličejovým primordiím) (Kouskoura et al., 2011; Xavier et al., 2016), kde se mísí s buňkami mezodermálního původu (viz Obr. 1.). Díky proliferaci buněk neurální lišty dochází k tvorbě jednoho frontonazálního výběžku a párových výběžků mandibulárních a maxilárních, které v průběhu dalšího vývoje splývají v obličej (Kouskoura et al., 2011). Interakce mezi předním mozkem, neurální lištou a obličejovým ektodermem regulují vývoj horní čelisti (Hu and Marcucio, 2009). Přední mozek funguje při vývoji jako jakýsi základ, na němž se vyvíjí a roste střední a horní část obličeje (Marcucio et al., 2005). Další vývoj struktur probíhá skrz „molekulární dialog“ mezi buňkami neurální lišty a buňkami mezodermu. Tento dialog je uskutečňován přes proteiny, které jsou přepisovány ze specifických genů. Dalším regulačním faktorem ovlivňujícím osud buněk jsou signální molekuly, tedy chemické látky (neurotransmitery, hormony atd.). Tyto látky slouží ke komunikaci mezi jednotlivými buňkami a ovlivňují přes signální dráhy přímo genom jednotlivých buněk (Kouskoura et al., 2011).

Narušení genetické regulace vývoje obličeje, které může být způsobeno genovými mutacemi nebo vlivy prostředí, může vést k narušení proteinů a normálního vývoje struktur (Kouskoura et al., 2011). Narušení těchto interakcí má negativní vliv na normální vývoj kraniofaciálního komplexu, což vede ke strukturálním malformacím a anomáliím (Marcucio et al., 2015), které se vyskytují u třech čtvrtin všech vrozených vad (Chai and Maxson Jr, 2006).

Případné anomálie ve vývoji mozku se tak mohou projevit nejen na obličejí (Tényi et al., 2009 podle; Pinsky, 1985) jako více či méně výrazné anomálie (Qin et al., 2016; Matthews et

al., 2021). Mezi méně výrazné anomálie patří například zvětšení či zmenšení vzdáleností mezi antropometrickými body či různé asymetrie, které mohou sloužit jako dostupné a užitečné indicie mozkových fenotypů (Aldridge et al., 2011).



Obr. 1: Znárodnění migrace buněk v prenatalním vývoji (převzato podle Kouskoura et al., 2011).

4 Antropometrické metody při analýze obličejových struktur

Antropometrie se řadí mezi tradiční metody zabývající se měřením velikosti, hmotnosti a proporcí lidského těla a umožňuje hodnocení a charakteristiku fenotypové variability a dysmorfologie. K analýze obličejových struktur lze použít klasickou dvojdimenzionální fotografii, v poslední době však nacházejí uplatnění trojdimenzionální zobrazovací systémy, jejichž přesnost a možnosti využití v klinické praxi již byly ověřeny nezávislými studiemi (Kamínková, 2019). Technologie, jako je laserové skenování povrchu a 3D fotogrammetrie, eliminují chyby způsobené např. drobnými pohyby těla sledovaného subjektu a jsou neinvazivní (Aldridge et al., 2005; Lane and Harrell, 2008).

Měření různých částí 3D sítě obličeje a jejich klasifikace podle tvaru, která hraje zásadní roli při hledání klasifikačních stupnic, lze využít např. ke kategorizaci etnických skupin nebo k určení souvislostí mezi genotypem a fenotypem (Abbas et al., 2015). Data získaná pomocí 3D technologií (systémem 3dMD, kdy je objekt snímán několika přesně synchronizovanými digitálními kamerami nastavenými v různých úhlech v optimální konfiguraci, (viz Obr. 2.)), jsou platná a vysoce replikovatelná. 3D antropometrické údaje získané pomocí systému 3dMD jsou užitečné pro hodnocení klinické dysmorfologie a analýzu korelací mezi genotypem a fenotypem (Aldridge et al., 2005).



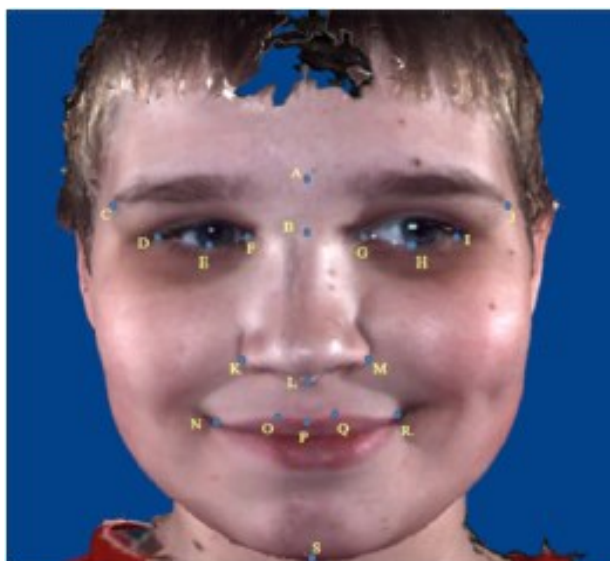
Obr. 2: Vysoce přesný 3D obraz povrchu vytvořený pomocí 3dMD technologie (převzato podle Lane and Harrell, 2008).

Kraniofaciální antropometrie se provádí na základě měření mezi orientačními antropometrickými body (landmarky) definovanými na povrchových rysech hlavy, obličeje a uší, které byly do jisté míry standardizovány. Dvacet standardních antropometrických orientačních bodů (6 středových a 7 oboustranných) na obličeji a uších nastínil Leslie G. Farkas (viz Tab. 1. a Obr. 3.) (Aldridge et al., 2005).

Tab. 1: Dvacet standardních antropometrických orientačních bodů podle Farkase (zpracováno podle Aldridge et al., 2005).

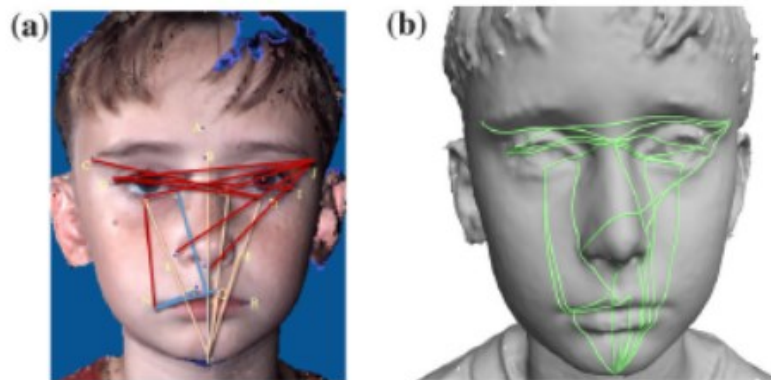
Název antropometrického bodu (landmarku)	Zkratka
Glabella	g
Nasion	n
Pronasale	prn
Subnasale	sn
Sublabiale	sl
Pogonion	pg

Název antropometrického bodu (landmarku)	Zkratka
Levý endocanthion	len
Levý exocanthion	lex
Levý alar curvature	lac
Levý chelion	lch
Levý tragion	lt
Levý otobasion inferius	lobi
Levý gonion	lgo
Pravý endocanthion	ren
Pravý exocanthion	rex
Pravý alar curvature	rac
Pravý chelion	rch
Pravý tragion	rt
Pravý otobasion inferius	robi
Pravý gonion	rgo



Obr. 3: Ilustrace 19 antropometrických bodů (landmarků) podle Farkase používaných k odvození vzdáleností v rámci rysů na povrchu obličeje (převzato podle Aldridge et al., 2005).

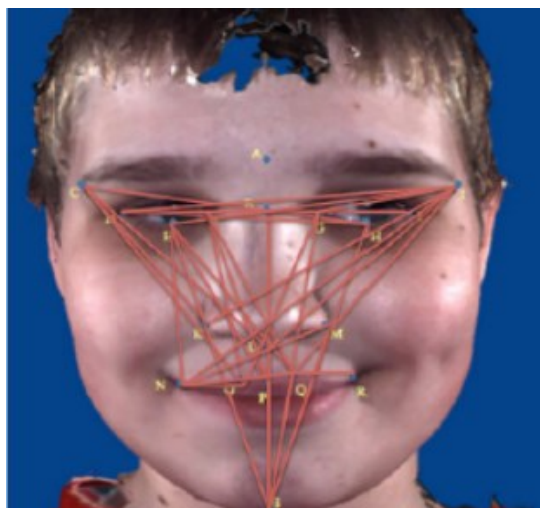
Jako vhodnější než euklidovská vzdálenost (vyjádřená úsečkou mezi dvěma body) se k zachycení geometrické struktury 3D modelů jeví geodetická vzdálenost definovaná jako nejkratší povrchová vzdálenost mezi anatomickými landmarky, (viz Obr. 4.). Geodetické vzdálenosti mezi standardizovanými obličejovými orientačními body jsou měřeny na základě trojrozměrné stereofotogrammetrie (sofistikované počítačové metody umožňující zobrazení předmětu na dvou snímcích pořízených z jiného stanoviště, čímž vznikne tzv. stereodvojice vytvářející efekt prostorového vidění a je zaznamenána též hloubka obrazu (Lane and Harrell, 2008)) (Obafemi-Ajayi et al., 2015).



Obr. 4: Ilustrace metod měření vzdáleností na obličeji. Foto (a) 2D zobrazení, foto (b) povrchová vzdálenost na obličeji (převzato podle Obafemi-Ajayi et al., 2015).

Jednotlivé rysy v obličeji se pak označují jako vzdálenosti od jednoho antropometrického orientačního bodu k druhému. Například rys BS označuje míru vzdálenosti od nasionu (tj. bodu na kořeni nosu) ke gnathionu (tj. bodu uprostřed brady). Určující soubor 31 geodetických rysů obličeje je zobrazen na Obr. 5. Přehled významných rysů v obličeji je uveden v Tab. 2. (Obafemi-Ajayi et al., 2015).

Morfologie obličeje vyhodnocená pomocí euklidovských a geodetických vzdáleností mezi anatomickými landmarky může sloužit k odhalení biologické homogenity v rámci PAS (Obafemi-Ajayi et al., 2015).



Obr. 5: Ilustrace 31 určujících rysů na obličeji (převzato podle Obafemi-Ajayi et al., 2015).

Tab. 2: Přehled sledovaných rysů v obličeji (zpracováno podle Obafemi-Ajayi et al., 2015).

Landmark	Označený rys	Popis v rámci obličeje
BS Nasion-gnathion	Výška obličeje	Od středu kořene nosu k pogonionu
ES Palpebrale inferius-gnathion	Výška obličeje	Od středu pravého oka k pogonionu
GS Endocanthion-gnathion	Výška obličeje	Od levého vnitřního koutku oka k pogonionu
HS Palpebrale inferius-gnathion	Výška obličeje	Od středu levého oka k pogonionu
FP Endocanthion-labiale superius	Výška střední části obličeje	Od pravého vnitřního koutku oka ke středu horního rtu
JK Frontotemporale-alare	Šířka střední části obličeje	Od levého laterálního obočí k pravému okraji nosu
JL Frontotemporale-pronasale	Šířka střední části obličeje	Od levého laterálního obočí k nosní přepážce
LS	Výška dolní části obličeje	Od nosní přepážky k pogonionu

Pronasale-gnathion		
MS Alare-gnathion	Výška dolní části obličeje	Od levé strany nosu k pogonionu
QS Crista philtri-gnation	Výška dolní části obličeje	Od levého Kupidova oblouku k pogonionu
NO Cheilion-crista philtri	Šířka úst	Od pravého koutku úst k pravému Kupidovu oblouku
NQ Cheilion-crista philtri	Šířka úst	Od pravého koutku úst k levému Kupidovu oblouku

5 Morfologie obličeje u PAS

5.1 Variabilita obličeje a dysmorfologie

Stavba a tvar lidského obličeje jsou dané tvarem kostí lebky (Allanson et al., 2009), tedy kostmi neurocrania, a splanchnocrania, které společně utvářejí mozkovou a obličejovou část hlavy. Neurocranium se skládá z kosti týlní, kosti klínové, kosti čichové, kosti čelní, kosti radličné a párových kostí spánkových, kostí temenních, kostí slzních a kostí nosních. Splanchnocranium je tvořeno dolní čelistí, párovými kostmi horní čelisti, kostmi patrovými, kostmi lícními a nosními skořepinami, dále pak jazylkou a sluchovými kůstkami. Tvar obličeje je dotvořen měkkými tkáněmi – svaly, tukovou tkání, kůží aj., které pokrývají lebku. Svaly hlavy se dělí na žvýkací, které slouží převážně k pohybům dolní čelisti, a svaly mimické, které určují výraz obličeje (Čihák et al., 2001).

Obličej je do značné míry variabilní. Odráží se v něm krom genetického pozadí i vývojové dysbalance, vliv hormonální a nejrůznější vnější vlivy (Guyuron et al., 2009). Obličej se v průběhu života jedince též mění jak v důsledku růstových změn, tak procesem stárnutí (Čihák et al., 2001). Variabilita je dána také vlivem pohlavního dimorfismu a populačních rozdílů (Fang et al., 2011; Kesterke et al., 2016). Vzhled obličeje může být ovlivněn též řadou vnějších vlivů, jako jsou stresové faktory, různé fyzické vlivy jako

traumata, užívání chemických látek, antidepresiv a alkoholu (Guyuron et al., 2009), nebo kouření (Guyuron et al., 2009; Okada et al., 2013).

Pomocí antropometrického měření lze rozlišit obličej normálně se vyvíjejících jedinců od obličejů jedinců trpících neurovývojovou poruchou (Aldridge et al., 2011).

Vývoj lidského obličej začíná přibližně ve 4. týdnu těhotenství. Jeho jedinečný tvar a podoba jsou výsledkem přesně načasovaného působení vývojových genů, signálních molekul a transkripčních faktorů. Ke vzniku určitého obličejového fenotypu či dysmorfologii dochází vlivem embryologických a genetických procesů, nebo narušením vývoje (Bhat et al., 2014).

Při sledování anomálií ve vývoji obličej hraje znalost jeho normálního embryonálního vývoje a struktury i genetických a mechanických vlivů přispívajících ke specifickým dysmorfii různých jeho částí zásadní roli. Lidský obličej je složen z několika smyslových orgánů, z nichž každý má jasně danou funkci. Jakákoliv odchylka ve velikosti a struktuře těchto orgánů či jejich umístění v obličej tak může pomoci definovat jedinečné rysy spojené s určitými syndromy (Bhat et al., 2014).

Jak bylo zmíněno, mnoho poruch se projevuje konkrétní kraniofaciální dysmorfologií. Projev poruch na obličej může být různý, od velmi výrazného až po subtilní, případně může být vzhled obličej v rámci dané poruchy heterogenní. Jeden znak může být společný i pro více poruch, nebo se může vizuální projev objevit až časem. Při vymezení charakteristických rysů obličej na základě měření vzdáleností mezi antropometrickými body pak může být možné lépe pochopit patogenezi poruchy a snadněji ji diagnostikovat (Qin et al., 2016; Matthews et al., 2021).

Konkrétní výraznou kraniofaciální dysmorfologií se projevují tisíce genetických a environmentálních poruch (Matthews et al., 2021). Naopak méně výrazně se v obličej projevují neurovývojové poruchy jako je schizofrenie (Kelly et al., 2005), bipolární porucha (Katina et al., 2020) nebo právě autismus (Aldridge et al., 2011).

5.2 Dysmorfologie hlavy a obličej u jedinců s PAS

Obecně byly u jedinců s PAS oproti kontrolním skupinám normálně se vyvíjejících jedinců vysledovány méně či více významné fyzické anomálie způsobené rozdíly vzdáleností mezi obličejovými antropometrickými body (Aldridge et al., 2011) a mírou asymetrie obličej

(Boutrus et al., 2021). Tyto tzv. minoritní tělesné anomálie jsou nenápadné abnormality na hlavě a obličeji, které nemají výrazný negativní kosmetický nebo funkční dopad na jedince (Manouilenko et al., 2014). V souladu s teorií o fenotypu „extrémně mužského mozku“ u autismu (Baron-Cohen et al., 1985; Baron-Cohen, 2002) existují doklady o zvýšené maskulinitě obličeje autistických pacientů (Tan et al., 2017).

5.2.1 Abnormality hlavy u jedinců s PAS

U skupin s PAS nebyla pozorována změna celkové velikosti hlavy oproti kontrolním skupinám (Aldridge et al., 2011). Pokud už byl u dětí s PAS zjištěn abnormální obvod hlavy, jednalo se vždy o makrocefalii (Tripi et al., 2008). Děti s PAS, u kterých byl odhalen abnormální hlavový index, byly vždy dolichocefalické (Tripi et al., 2008, 2019). Nebyl odhalen společný výskyt těchto anomálií ani jejich souvislost se závažností autismu (Tripi et al., 2019). Relevantní údaje se týkají klíčových částí obličeje, jimiž jsou oči, nos, ústa a jejich okolí (Hammond et al., 2008; Aldridge et al., 2011; Ozgen et al., 2011).

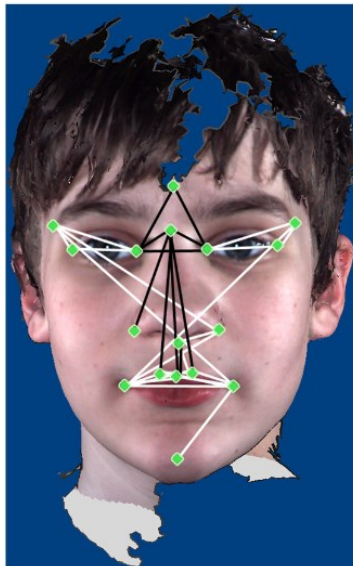
5.2.2 Abnormality obličeje a jeho klíčových částí u jedinců s PAS

5.2.2.1 Oči

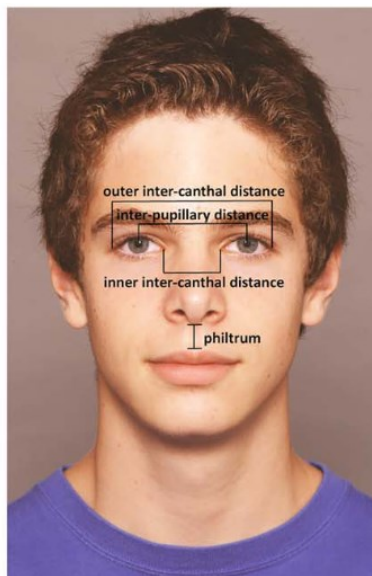
U dětí s PAS byly detekovány zvětšené a zmenšené lineární vzdálenosti mezi antropometrickými body v oblasti okolo očí (Aldridge et al., 2011). Zvětšené vzdálenosti byly detekovány mezi vnitřními a vnějšími očními koutky (Aldridge et al., 2011; Obafemi-Ajayi et al., 2015) a mezi vnitřními a vnějšími očními koutky a laterální horní částí obličeje, (viz Obr. 6.) (Aldridge et al., 2011). Další výrazně zvětšenou vzdáleností je interorbitální vzdálenost – hypertelorismus (Tripi et al., 2008; Cheung et al., 2011; Ozgen et al., 2011; Tripi et al., 2019), s čímž souvisí také zvětšená vzdálenost mezi vnitřními koutky oka i mezi vnějšími koutky oka (viz Obr. 7) (Ozgen et al., 2011).

Naopak zkrácené jsou u autistů vzdálenosti, které spojují glabelu a nasion s vnitřními koutky oka (Aldridge et al., 2011). Zároveň byl také zjištěn, v rozporu s tvrzeními ve výše uvedených studiích, hypotelorismus, kdy je vzdálenost mezi vnitřními koutky redukována oproti vzdálenosti zjištěné u kontrolních jedinců (Hardan et al., 2006; Tripi et al., 2008; Aldridge et al., 2011).

Podle některých závěrů zvýšený hypertelorismus očnice pozitivně koreluje se závažností autismu a může sloužit jako kraniofaciální marker (Tripi et al., 2019).



Obr. 6: Zvětšené (bílé) lineární vzdálenosti u PAS a zmenšené (černé) lineární vzdálenosti u PAS (převzato podle Aldridge et al., 2011).

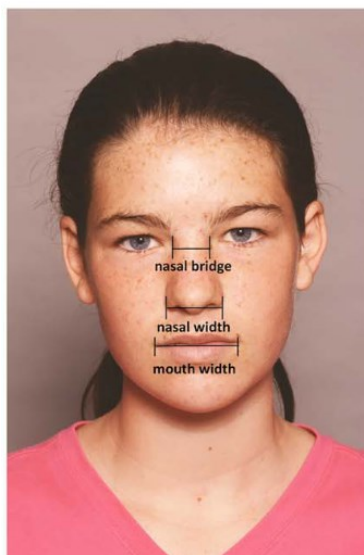


Obr. 7: Sledované vzdálenosti v oblasti očí (převzato podle Egger et al., 2011).

5.2.2.2 Nos

V oblasti nosu byly u autistů rovněž zjištěny jak zmenšené, tak i zvětšené lineární vzdálenosti (Hammond et al., 2008; Aldridge et al., 2011; Obafemi-Ajayi et al., 2015).

Redukována je vzdálenost spojující nasion s landmarky umístěnými na nose a philtru viz obr. 1 (Aldridge et al., 2011). Oproti tomu zvětšená je šířka báze nosu (Hammond et al., 2008; Tripi et al., 2008). Jako další charakteristický znak v této oblasti je u autistů uváděn zploštělý kořen nosu, (viz. Obr. 8.) (Aldridge et al., 2011; Obafemi-Ajayi et al., 2015).



Obr. 3: Umístění kořenu nosu a nosní báze (převzato podle Egger et al., 2011).

5.2.2.3 Ústa a okolí úst

Oproti skupinám kontrolních jedinců byly u dětí s PAS nalezeny, stejně jako v okolí očí a nosu, rozdíly v lineárních vzdálenostech mezi antropometrickými body (Aldridge et al., 2011; Ozgen et al., 2011; Obafemi-Ajayi et al., 2015) též v oblasti úst. Bylo detekováno zkrácení philtra, viz. obr. 2 (Aldridge et al., 2011; Obafemi-Ajayi et al., 2015), a snížená výška horní čelisti (Aldridge et al., 2011; Obafemi-Ajayi et al., 2015). Jako zkrácená lineární vzdálenost byla též označena šířka úst (od jednoho koutku ke druhému) (Ozgen et al., 2011). Zároveň ale podle některých nálezů vykazovaly děti s PAS oproti kontrolním jedincům větší šířku úst (Aldridge et al., 2011; Ozgen et al., 2011; Obafemi-Ajayi et al., 2015). Jako minoritní fyzická anomálie bylo v oblasti úst zjištěno gotické patro (mikroforma rozštěpu patra), které se vyskytovalo spolu s abnormální délkou nosu (Tripi et al., 2008).

5.2.3 Asymetrie obličeje

Jedním z faktorů, které se na obličeji dají pozorovat a hodnotit, je jeho symetrie resp. asymetrie, protože žádný obličej není zcela symetrický (Primožic et al., 2012). Symetrie a souměrnost představují stav vyváženosti tváře s rozměry, tvarem a uspořádáním rysů, které si na obou polovinách obličeje, rozdělených sagitální rovinou, vzájemně odpovídají (Ercan et

al., 2008). Asymetrie vzniká, pokud je symetrie nějakým způsobem narušena během prenatalního vývoje (Levin and Palmer, 2007). Asymetrie v obličejí může být však způsobena mnoha dalšími faktory od environmentálních vlivů po vlivy genetické (Graham and Özener, 2016). Asymetrie tváře se obecně vyskytuje už v raném vývojovém stádiu a s růstem v prepubertálním období nevykazuje žádnou tendenci k zvětšování či zmenšování (Primožic et al., 2012). U jedinců s autismem byla vysledována zvýšená asymetrie obličejí (Hammond et al., 2008; Ozgen et al., 2013; Manouilenko et al., 2014; Boutrus et al., 2019).

Výrazná asymetrie byla pozorována jak u dětí, tak u dospělých (Cheung et al., 2011; Manouilenko et al., 2014). Na základě zrcadlových podob polovin obličejí bylo zjištěno, že se chlapci s PAS vyznačují, oproti zdravým jedincům, atypickou pravostrannou dominantní hloubkovou asymetrií (Hammond et al., 2008; Boutrus et al., 2019) supraorbitální a periorbitální oblasti (Hammond et al., 2008), dále pak v okolí nosních dírek a po stranách horního rtu (Boutrus et al., 2019). Konkrétně byla odhalena dominance pravého nadočnicového a zygomatického oblouku (Hammond et al., 2008).

Byla však provedena i studie, která nepovažuje výsledky zvýšené asymetrie za signifikantní a korelaci mezi autistickými rysy a asymetrií obličejí nepotvrzuje (Boutrus et al., 2021).

5.2.4 Hypermaskulinita

Autismus je až třikrát častěji diagnostikován u chlapců než u dívek, což může být i důsledek působení testosteronu na plod v prenatalním stadiu (Loomes et al., 2017). Také je zjevné, že řada behaviorálních vlastností autistů odpovídá extrémně vyjádřeným vlastnostem spojeným s mužským pohlavím a působení testosteronu. Teorie „extrémně mužského mozku“ u autismu považují autistické projevy za krajní formu běžného mužského profilu, kdy kognitivní a behaviorální charakteristiky poruch autistického spektra představují extrémní formu typického mužského fenotypu v důsledku vystavení zvýšené hladině prenatalního testosteronu (Baron-Cohen and Hammer, 1997; Baron-Cohen, 2002).

Také pozdější výzkumy přinesly důkazy podporující teorii, že mužské pohlavní hormony a zejména vystavení vlivu testosteronu v prenatalním stadiu mohou mít souvislost se vznikem autistických znaků (Auyeung et al., 2009, podle; Baron-Cohen et al., 2004).

Testosteron totiž prochází hematoencefalickou bariérou a může během těhotenství ovlivnit vývoj mozku plodu (Banks, 2012).

Souvislost mezi zvýšenou prenatální hladinou testosteronu a morfologií obličeje byla potvrzena ve studii dvojčat. Bylo zjištěno, že dívky s mužským dvojčetem, u nichž lze předpokládat expozici zvýšeným hladinám testosteronu in utero, vykazovaly méně femininní kraniofaciální struktury než dívky s ženským dvojčetem (Marečková et al., 2015).

Důkazy spojující prenatální expozici testosteronu s poruchami autistického spektra a hypermaskulinizací obličeje vedou dohromady k hypotéze, že jedinci s poruchami autistického spektra mohou mít také hypermaskulinizované fenotypy obličeje (Tan et al., 2017, 2020, 2022).

U chlapců a dívek s autismem byla ve srovnání s typicky se vyvíjejícími jedinci pozorována zvýšená maskulinita v celkové struktuře obličeje i v jednotlivých rysech. Z dvojic 26 naměřených lineárních a geodetických vzdáleností bylo vybráno 11 znaků, které ukázaly výrazný rozdíl mezi chlapci a dívkami. Tyto vzdálenosti zahrnují tři lineární vzdálenosti (šířku alární báze, výšku nosu a výšku horního rtu) a osm geodetických vzdáleností (šířku vnějšího koutku oka, šířku čela, výšku čela, výšku horní části pravé tváře, výstupek nosní špičky, výšku nosu, výšku horního rtu a délku kořene nosu). Rysy v obličejích byly normálně rozložené a plocha obličeje se mezi chlapci a dívkami významně nelišila (Tan et al., 2017).

Chlapci s autismem měli oproti typicky se vyvíjejícím chlapcům zvětšené lineární (šířku alární báze, výšku nosu, výšku horního rtu) i geodetické (šířku vnějšího koutku oka, výšku nosu) vzdálenosti (Tan et al., 2017).

Dívky s autismem měly méně ženské rysy. Oproti typicky se vyvíjejícím dívkám měly zvětšené lineární (šířku alární báze, výšku nosu, výšku horního rtu) i geodetické (šířku vnějšího koutku oka, výšku nosu) vzdálenosti (Tan et al., 2017).

Dívky s PAS mají tedy oproti normálně se vyvíjejícím dívkám více maskulinní obličej (Gilani et al., 2015; Tan et al., 2017). U chlapců s PAS se však názory na zvýšenou maskulinitu obličeje, ve srovnání s normálně se vyvíjejícími jedinci, liší. Byla u nich prokázána jak zvýšená maskulinita obličeje (Tan et al., 2017), tak naopak i méně maskulinní rysy v obličejí ve spojitosti s mírou závažnosti autismu (Gilani et al., 2015).

5.2.5 Morfologie obličeje jako biomarker podskupin PAS

Biomarkery jsou objektivní, kvantifikovatelné charakteristiky biologických procesů, které mohou sloužit jako klinické a diagnostické nástroje. Lze je přesně a reprodukovatelně měřit a vyhodnotit jako ukazatele normálních či patologických biologických procesů (Biomarkers Definitions Working Group., 2001).

Vzhledem k tomu, že etiologie a patogeneze PAS nebyla dosud zcela objasněna, panuje mezi některými vědci ohledně spolehlivosti diagnostických biomarkerů jistá skepse, avšak s ohledem na rychle rostoucí incidenci poruch autistického spektra, a tudíž potřebu odpovídající diagnostické biomarkery identifikovat, související výzkum pokračuje a v různých aspektech pokročil. Nejnovější poznatky se týkají např. využití genů, proteinů, peptidů a metabolitů jako diagnostických PAS markerů (Shen et al., 2020). Například bylo zjištěno, že lidé s mutacemi v genu CHD8 spojovaném s autismem často mají široko od sebe posazené oči, široká čela a vyskytuje se u nich makrocefalie (Zeliadt, 2014).

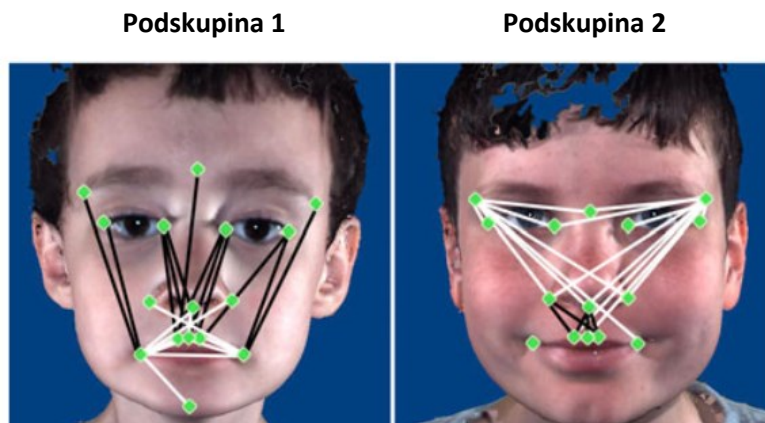
Na základě teorie, že se mozek vyvíjí v souladu a koordinaci s tkáněmi obličeje, a tudíž změny v embryonálním vývoji mozku mohou mít u dětí s PAS za následek jemné změny v obličeji oproti typicky se vyvíjejícím dětem, bylo pomocí sofistikovaného fenotypování obličeje založeného na trojrozměrném stereofotogrammetrickém zobrazování a pokročilých statistických analýzách potvrzeno, že děti s PAS vykazují specifický obličejový fenotyp a existují také podskupiny obličejových fenotypů odpovídající biologicky odděleným podskupinám. Příslušnost k těmto skupinám korelovala s určitými klinickými a behaviorálními znaky (Aldridge et al., 2011).

Lze tudíž usuzovat, že morfologie obličeje představuje relevantní biomarker pro vymezení jednotlivých podskupin poruch autistického spektra (PAS) dle závažnosti a behaviorálních projevů (Obafemi-Ajayi et al., 2015).

Stejně jako se jedinci s PAS odlišují od zdravých jedinců rozdílnou vzdáleností mezi antropometrickými body, i vymezené podskupiny se navzájem odlišují rozdílnou vzdáleností landmarků v obličeji (Aldridge et al., 2011).

První podskupina je obecně charakterizována prodloužením lineárních vzdáleností mezi antropometrickými body a současně větší závažností autismu (podle SCQ score). Jde o prodloužení lineárních vzdáleností spojujících landmarky v oblasti očí s landmarky v oblasti

úst. Oproti tomu vzdálenosti mezi landmarky v oblasti úst a landmarky u báze nosu jsou zkrácené, (viz. Obr. 9.) (Aldridge et al., 2011).



Obr. 9: Podskupiny chlapců s PAS. Černé linie prodloužené, bílé zkrácené (převzato podle Aldridge et al., 2011).

První podskupina je dále charakterizována sníženým výskytem makrocefalie oproti druhé skupině, kde je výskyt makrocefalie naopak vyšší (Aldridge et al., 2011).

U jedinců druhé podskupiny s nižší závažností autismu byly vzdálenosti mezi landmarky menší (Aldridge et al., 2011).

Druhá skupina byla charakterizována jak zkrácením vzdáleností mezi landmarky v oblasti očí a úst, tak i zkrácením lineárních vzdáleností mezi landmarky v oblasti okolo očí. Linie spojující horní ret sází nosu byly oproti první podskupině u druhé podskupiny prodloužené, viz obr. (Aldridge et al., 2011).

Existenci podskupin PAS na základě morfologie obličeje potvrzuje i další studie, avšak pomocí metody klastrů rozlišuje celkem tři podskupiny (Obafemi-Ajayi et al., 2015).

Podskupina 1 a podskupina 3 vykazují určitý překryv znaků s typicky se vyvíjejícími jedinci, zatímco podskupina 2 se vyznačuje nejvíce odlišnými rysy v porovnání s kontrolní skupinou. Podskupina 1 vykazuje ve srovnání s typicky se vyvíjejícími jedinci celkově sníženou povrchovou výškou obličeje a širší horní čelisti a střední části obličeje. Podskupina 2 se vyznačuje celkově větší povrchovou výškou obličeje, menší výškou střední části obličeje a největší šířkou úst z uváděných skupin. Skupina 3 byla obecně méně symptomatická a znaky u jedinců byly heterogennější (Obafemi-Ajayi et al., 2015).

Podskupina 1 podle Aldridge (Aldridge et al., 2011) odpovídá podskupině 2 podle Obafemi-Ajayi (Obafemi-Ajayi et al., 2015). Obě tyto skupiny se vyznačují redukovanou výškou střední části obličeje a velkou šířkou úst (Obafemi-Ajayi et al., 2015).

Přesto u podskupin PAS neapanuje dosud ve výzkumech absolutní shoda (Ozgen et al., 2013).

6 Závěr

Hlavním cílem této bakalářské práce bylo shrnout základní poznatky o kraniofaciálních, ale především obličejových projevech u autismu. Jde o velmi komplexní neurovývojové postižení, které je fenotypově i etiologicky heterogenní. Přesto, nebo právě proto, je snaha hledat různé funkční biomarkery, které mohou přispět k včasné diagnostice. Jednou z potenciálních možností je doplňková diagnostika autismu na základě měření minoritních fyzických anomálií v obličejí. Tento přístup je založen na skutečnosti, že utváření obličeje u autismu, jakožto neurovývojového onemocnění, je výsledkem patologie v raném vývoji obličeje a mozku (Aldridge et al., 2011).

K získání relevantních výsledků při měření obličeje je nutné stanovení antropometrických bodů v obličejí, tzv. landmarků, a využití přesných antropometrických metod k měření obličeje. Na základě těchto měření lze vysledovat specifické fenotypy obličeje charakteristické pro jedince s PAS (Aldridge et al., 2011; Obafemi-Ajayi et al., 2015).

Oproti řadě jiných neurovývojových poruch se autismus v obličejí projevuje přítomností méně výrazných anomálií (Tripi et al., 2008; Ozgen et al., 2010; Angkustsiri et al., 2011; Ozgen et al., 2011; Manouilenko et al., 2014), zvýšenou asymetrií obličeje (Cheung et al., 2011; Manouilenko et al., 2014) a hypermaskulinitou obličeje (Marečková et al., 2015). Ta může být způsobena vystavením plodu in utero nadměrnému působení testosteronu, což je jedna z uváděných příčin autismu (Auyeung et al., 2009, podle; Baron-Cohen et al., 2004).

Názory na konkrétní projevy autismu v morfologii obličeje nejsou zcela konzistentní (Boutrus et al., 2017). V odborné literatuře jsou shodně uváděny charakteristické znaky, jako je zvětšení nebo zmenšení vzdáleností mezi antropometrickými body, detekovanými v oblasti očí, nosu a úst, případně zvětšením vzdáleností mezi vnitřními a vnějšími koutky očí (Aldridge et al., 2011; Obafemi-Ajayi et al., 2015), redukce délky nosu (Aldridge et al., 2011), rozšířením báze nosu (Hammond et al., 2008; Tripi et al., 2008), zploštěním kořene nosu (Aldridge et al., 2011; Obafemi-Ajayi et al., 2015). a redukce výšky philtra (Aldridge et al., 2011; Obafemi-Ajayi et al., 2015).

Neshody se objevují u výskytu hypertelorismu (Cheung et al., 2011; Ozgen et al., 2011; Tripi et al., 2019) nebo naopak hypotelorismu (Hardan et al., 2006; Aldridge et al., 2011) u autistů. Další neshoda panuje i v tom, zda mají autisté oproti normálně se vyvíjejícím

jedincům zvětšenou (Ozgen et al., 2011), nebo redukovanou vzdálenost mezi koutky úst (Aldridge et al., 2011; Ozgen et al., 2011; Obafemi-Ajayi et al., 2015).

Ukazuje se, že etiologická a behaviorálně fenotypová heterogenita s sebou nese i heterogenitu v přítomných obličejových dysmorfologiích a někteří autoři identifikovali podskupiny PAS na základě rysů v obličejí. Z těchto skupin byla identifikována skupina, která je charakterizována sníženou výškou střední části obličeje a zvětšenou vzdáleností mezi koutky úst. Tyto morfologické znaky zároveň korelují s větší závažností autismu (Aldridge et al., 2011; Obafemi-Ajayi et al., 2015).

Ani existence podskupin není jednoznačně podložena (Ozgen et al., 2013). Důvodem nepotvrzení však mohl být náhodný výběr pacientů, tudíž ve studované skupině nemusely být všechny podskupiny stejně zastoupeny, a nemohlo tak dojít k jednoznačnému oddělení skupin (Ozgen et al., 2013).

Nekonzistence uvedených výsledků může být způsobena právě již zmíněnou velkou heterogenitou a multifaktorialitou tohoto onemocnění. Autismus (PAS) má různé projevy a různý, ne zatím zcela objasněný, etiologický původ (Eaves et al., 1994; State and Levitt, 2011). Dalšími důvody, proč studie nevykazují jednoznačnou shodu v morfologických znacích, mohou být odlišné způsoby měření obličeje, nedostatečné zahrnutí žen do měření (většinu jedinců tvoří muži) nebo omezení jen na jednu etnickou skupinu (Ozgen et al., 2011). I přes značná omezení studie potvrzují, že autismus má vliv na morfologii obličeje, která má původ v prenatálním vývoji. Při objasnění těchto mechanismů mohou být daná zjištění užitečná při včasné detekci PAS (Ozgen et al., 2013).

Závěrem této práce tedy je, že autismus má vliv na morfologii obličeje. Jeho konkrétní projevy musejí být nadále zkoumány. Nicméně je naděje, že morfologii, respektive dysmorfologii obličeje by při úplném obrazu bylo možné použít jako validní biomarker v diagnostice autismu (PAS), ale také jako doplňkový nástroj ke stanovení míry závažnosti této poruchy.

7 Seznam literary

- Abbas, H., Hicks, Y., Marshall, D., 2015. Automatic Classification of Facial Morphology for Medical Applications. *Procedia Computer Science, Knowledge-Based and Intelligent Information & Engineering Systems 19th Annual Conference, KES-2015, Singapore, September 2015 Proceedings* 60, 1649–1658.
<https://doi.org/10.1016/j.procs.2015.08.275>
- Aldridge, K., Boyadjiev, S.A., Capone, G.T., DeLeon, V.B., Richtsmeier, J.T., 2005. Precision and Error of Three-dimensional Phenotypic Measures Acquired from 3dMD Photogrammetric Images. *Am J Med Genet A* 0, 247–253.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30959>
- Aldridge, K., George, I.D., Cole, K.K., Austin, J.R., Takahashi, T.N., Duan, Y., Miles, J.H., 2011. Facial phenotypes in subgroups of prepubertal boys with autism spectrum disorders are correlated with clinical phenotypes. *Mol Autism* 2, 15.
<https://doi.org/10.1186/2040-2392-2-15>
- Allanson, J.E., Cunniff, C., Hoyme, H.E., McGaughan, J., Muenke, M., Neri, G., 2009. Elements of morphology: Standard terminology for the head and face. *Am. J. Med. Genet.* 149A, 6–28. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32612>
- Angkustsiri, K., Krakowiak, P., Moghaddam, B., Wardinsky, T., Gardner, J., Kalamkarian, N., Hertz-Picciotto, I., Hansen, R.L., 2011. Minor physical anomalies in children with autism spectrum disorders. *Autism* 15, 746–760.
<https://doi.org/10.1177/1362361310397620>
- Auyeung, B., Baron-Cohen, S., Ashwin, E., Knickmeyer, R., Taylor, K., Hackett, G., 2009. Fetal testosterone and autistic traits. *Br J Psychol* 100, 1–22.
<https://doi.org/10.1348/000712608X311731>
- Banks, W.A., 2012. Brain meets body: the blood-brain barrier as an endocrine interface. *Endocrinology* 153, 4111–4119. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1435>
- Baron-Cohen, S., 2002. The extreme male brain theory of autism.
- Baron-Cohen, S., Hammer, J., 1997. Is autism an extreme form of the “male brain”? *Advances in Infancy Research* 11, 193–217.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A.M., Frith, U., 1985. Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition* 21, 37–46. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(85\)90022-8](https://doi.org/10.1016/0010-0277(85)90022-8)

- Baron-Cohen, S., Lutchmaya, S., Knickmeyer, R., 2004. Prenatal testosterone in mind: amniotic fluid studies, A Bradford book. MIT Press, Cambridge, Mass.
- Bhat, S., Acharya, U.R., Adeli, H., Bairy, G.M., Adeli, A., 2014. Autism: cause factors, early diagnosis and therapies. *Reviews in the Neurosciences* 25.
<https://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0056>
- Biomarkers Definitions Working Group., 2001. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69, 89–95.
<https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
- Blažek, V. (Ed.), 2009. *Lidský obličej: vnímání tváře z pohledu kognitivních, behaviorálních a sociálních věd*, Vyd. 1. ed. Univ. Karlova, Nakl. Karolinum, Praha.
- Boutrus, M., Gilani, S.Z., Alvares, G.A., Maybery, M.T., Tan, D.W., Mian, A., Whitehouse, A.J.O., 2019. Increased facial asymmetry in autism spectrum conditions is associated with symptom presentation. *Autism Research* 12, 1774–1783.
<https://doi.org/10.1002/aur.2161>
- Boutrus, M., Gilani, Z., Maybery, M.T., Alvares, G.A., Tan, D.W., Eastwood, P.R., Mian, A., Whitehouse, A.J.O., 2021. Brief Report: Facial Asymmetry and Autistic-Like Traits in the General Population. *J Autism Dev Disord* 51, 2115–2123.
<https://doi.org/10.1007/s10803-020-04661-7>
- Boutrus, M., Maybery, M.T., Alvares, G.A., Tan, D.W., Varcin, K.J., Whitehouse, A.J.O., 2017. Investigating facial phenotype in autism spectrum conditions: The importance of a hypothesis driven approach: Facial phenotypes in ASC. *Autism Research* 10, 1910–1918. <https://doi.org/10.1002/aur.1824>
- Bowden, V.M., 1992. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. *JAMA* 268, 1473. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490110111047>
- Chai, Y., Maxson Jr, R.E., 2006. Recent advances in craniofacial morphogenesis. *Developmental Dynamics* 235, 2353–2375. <https://doi.org/10.1002/dvdy.20833>
- Chaste, P., Leboyer, M., 2012. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci* 14, 281–292.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.3/pchaste>
- Cheung, C., McAlonan, G.M., Fung, Y.Y., Fung, G., Yu, K.K., Tai, K.-S., Sham, P.C., Chua, S.E., 2011. MRI Study of Minor Physical Anomaly in Childhood Autism Implicates Aberrant Neurodevelopment in Infancy. *PLoS ONE* 6, e20246.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020246>

- Čihák, R., Grim, M., Druga, R., Med, M., Helekal, I., 2001. *Anatomie, 2., upr. a dopl. vyd. ed.* Grada, Praha.
- Eaves, L.C., Ho, H.H., Eaves, D.M., 1994. Subtypes of autism by cluster analysis. *J Autism Dev Disord* 24, 3–22. <https://doi.org/10.1007/BF02172209>
- Egger, H.L., Pine, D.S., Nelson, E., Leibenluft, E., Ernst, M., Towbin, K.E., Angold, A., 2011. The NIMH Child Emotional Faces Picture Set (NIMH-ChEFS): a new set of children's facial emotion stimuli. *Int J Methods Psychiatr Res* 20, 145–156. <https://doi.org/10.1002/mpr.343>
- Ercan, I., Ozdemir, S.T., Etoz, A., Sigirli, D., Tubbs, R.S., Loukas, M., Guney, I., 2008. Facial asymmetry in young healthy subjects evaluated by statistical shape analysis. *Journal of Anatomy* 213, 663–669. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2008.01002.x>
- Fang, F., Clapham, P.J., Chung, K.C., 2011. A Systematic Review of Interethnic Variability in Facial Dimensions: Plastic and Reconstructive Surgery 127, 874–881. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318200afdb>
- Frye, R.E., 2018. Social Skills Deficits in Autism Spectrum Disorder: Potential Biological Origins and Progress in Developing Therapeutic Agents. *CNS Drugs* 32, 713–734. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0556-y>
- Gilani, S.Z., Tan, D.W., Russell-Smith, S.N., Maybery, M.T., Mian, A., Eastwood, P.R., Shafait, F., Goonewardene, M., Whitehouse, A.J., 2015. Sexually dimorphic facial features vary according to level of autistic-like traits in the general population. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 7, 14. <https://doi.org/10.1186/s11689-015-9109-6>
- Graham, J., Özener, B., 2016. Fluctuating Asymmetry of Human Populations: A Review. *Symmetry* 8, 154. <https://doi.org/10.3390/sym8120154>
- Guyuron, B., Rowe, D.J., Weinfeld, A.B., Eshraghi, Y., Fathi, A., Iamphongsai, S., 2009. Factors Contributing to the Facial Aging of Identical Twins. *Plastic and Reconstructive Surgery* 123, 1321. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31819c4d42>
- Hammond, P., Forster-Gibson, C., Chudley, A., Allanson, J., Hutton, T., Farrell, S., McKenzie, J., Holden, J., Lewis, M., 2008. Face–brain asymmetry in autism spectrum disorders. *Molecular Psychiatry* 10.
- Hardan, A.Y., Keshavan, M.S., Sreedhar, S., Vemulapalli, M., Minshew, N.J., 2006. An MRI Study of Minor Physical Anomalies in Autism. *J Autism Dev Disord* 36, 607–611. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0103-4>

- Hu, D., Marcucio, R.S., 2009. A SHH-responsive signaling center in the forebrain regulates craniofacial morphogenesis via the facial ectoderm. *Development* 136, 107–116.
<https://doi.org/10.1242/dev.026583>
- Kamínková, P., 2019. Methods used for facial morphology research. *ČSPZL* 119, 13–17.
<https://doi.org/10.51479/cspzl.2019.005>
- Katina, S., Kelly, B.D., Rojas, M.A., Sukno, F.M., McDermott, A., Hennessy, R.J., Lane, A., Whelan, P.F., Bowman, A.W., Waddington, J.L., 2020. Refining the resolution of craniofacial dysmorphology in bipolar disorder as an index of brain dysmorphogenesis. *Psychiatry Res* 291, 113243.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113243>
- Kelly, B.D., Lane, A., Agartz, I., Henriksson, K.M., McNeil, T.F., 2005. Craniofacial dysmorphology in Swedish schizophrenia patients. *Acta Psychiatr Scand* 111, 202–207. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00473.x>
- Kesterke, M.J., Raffensperger, Z.D., Heike, C.L., Cunningham, M.L., Hecht, J.T., Kau, C.H., Nidey, N.L., Moreno, L.M., Wehby, G.L., Marazita, M.L., Weinberg, S.M., 2016. Using the 3D Facial Norms Database to investigate craniofacial sexual dimorphism in healthy children, adolescents, and adults. *Biology of Sex Differences* 7, 23.
<https://doi.org/10.1186/s13293-016-0076-8>
- Kouskoura, T., Fragou, N., Alexiou, M., John, N., Sommer, L., Graf, D., Katsaros, C., Mitsiadis, T.A., 2011. The genetic basis of craniofacial and dental abnormalities. <https://doi.org/10.5167/UZH-50358>
- Lai, M.-C., Lombardo, M.V., Baron-Cohen, S., 2014. Autism. *The Lancet* 383, 896–910.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61539-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61539-1)
- Lam, J., Sutton, P., Kalkbrenner, A., Windham, G., Halladay, A., Koustas, E., Lawler, C., Davidson, L., Daniels, N., Newschaffer, C., Woodruff, T., 2016. A Systematic Review and Meta-Analysis of Multiple Airborne Pollutants and Autism Spectrum Disorder. *PLoS ONE* 11, e0161851. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161851>
- LaMantia, A.-S., 2020. Why Does the Face Predict the Brain? Neural Crest Induction, Craniofacial Morphogenesis, and Neural Circuit Development. *Front. Physiol.* 11, 610970. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.610970>
- Lane, C., Harrell, W., 2008. Completing the 3-dimensional picture. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 133, 612–620.
<https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2007.03.023>

- Levin, M., Palmer, A.R., 2007. Left–right patterning from the inside out: Widespread evidence for intracellular control. *BioEssays* 29, 271–287.
<https://doi.org/10.1002/bies.20545>
- Loomes, R., Hull, L., Mandy, W.P.L., 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 & Adolescent Psychiatry* 56, 466–474.
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>
- Lyall, K., Croen, L., Daniels, J., Fallin, M.D., Ladd-Acosta, C., Lee, B.K., Park, B.Y., Snyder, N.W., Schendel, D., Volk, H., Windham, G.C., Newschaffer, C., 2017. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annual Review of Public Health* 38, 81–102. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031816-044318>
- Lyall, K., Schmidt, R.J., Hertz-Picciotto, I., 2014. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *International Journal of Epidemiology* 43, 443–464. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt282>
- Manouilenko, I., Eriksson, J.M., Humble, M.B., Bejerot, S., 2014. Minor Physical Anomalies in Adults with Autism Spectrum Disorder and Healthy Controls. *Autism Research and Treatment* 2014, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2014/743482>
- Marcucio, R., Hallgrimsson, B., Young, N.M., 2015. Facial Morphogenesis: Physical and Molecular Interactions Between the Brain and the Face. *Curr Top Dev Biol* 115, 299–320. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2015.09.001>
- Marcucio, R.S., Cordero, D.R., Hu, D., Helms, J.A., 2005. Molecular interactions coordinating the development of the forebrain and face. *Developmental Biology* 284, 48–61. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2005.04.030>
- Marečková, K., Chakravarty, M.M., Lawrence, C., Leonard, G., Perusse, D., Perron, M., Pike, B.G., Richer, L., Veillette, S., Pausova, Z., Paus, T., 2015. Identifying craniofacial features associated with prenatal exposure to androgens and testing their relationship with brain development. *Brain Struct Funct* 220, 3233–3244.
<https://doi.org/10.1007/s00429-014-0852-3>
- Masi, A., DeMayo, M.M., Glozier, N., Guastella, A.J., 2017. An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. *Neurosci. Bull.* 33, 183–193. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0100-y>
- Matthews, H.S., Palmer, R.L., Baynam, G.S., Quarrell, O.W., Klein, O.D., Spritz, R.A., Hennekam, R.C., Walsh, S., Shriver, M., Weinberg, S.M., Hallgrimsson, B., Hammond, P., Penington, A.J., Peeters, H., Claes, P.D., 2021. Large-scale open-source

- three-dimensional growth curves for clinical facial assessment and objective description of facial dysmorphism. *Sci Rep* 11, 12175. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91465-z>
- Obafemi-Ajayi, T., Miles, J.H., Takahashi, T.N., Qi, W., Aldridge, K., Zhang, M., Xin, S.-Q., He, Y., Duan, Y., 2015. Facial Structure Analysis Separates Autism Spectrum Disorders into Meaningful Clinical Subgroups. *J Autism Dev Disord* 45, 1302–1317. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2290-8>
- Okada, H.C., Alleyne, B., Varghai, K., Kinder, K., Guyuron, B., 2013. Facial Changes Caused by Smoking: A Comparison between Smoking and Nonsmoking Identical Twins. *Plastic and Reconstructive Surgery* 132, 1085–1092. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182a4c20a>
- Ornoy, A., Weinstein-Fudim, L., Ergaz, Z., 2015. Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD). *Reproductive Toxicology* 56, 155–169. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.05.007>
- Ozgen, H., Hellemann, G.S., de Jonge, M.V., Beemer, F.A., van Engeland, H., 2013. Predictive Value of Morphological Features in Patients with Autism versus Normal Controls. *J Autism Dev Disord* 43, 147–155. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1554-4>
- Ozgen, H., Hellemann, G.S., Stellato, R.K., Lahuis, B., van Daalen, E., Staal, W.G., Rozendal, M., Hennekam, R.C., Beemer, F.A., van Engeland, H., 2011. Morphological Features in Children with Autism Spectrum Disorders: A Matched Case–Control Study. *J Autism Dev Disord* 41, 23–31. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1018-7>
- Ozgen, H.M., Hop, J.W., Hox, J.J., Beemer, F.A., van Engeland, H., 2010. Minor physical anomalies in autism: a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 15, 300–307. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.75>
- Pinsky, L., 1985. Informative Morphogenetic Variants, in: Kalter, H. (Ed.), *Issues and Reviews in Teratology: Volume 3*. Springer US, Boston, MA, pp. 135–170. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-2495-9_5
- Primožic, J., Perinetti, G., Zhurov, A., Richmond, S., Ovsenik, M., 2012. Assessment of facial asymmetry in growing subjects with a three-dimensional laser scanning system. *Orthodontics & Craniofacial Research* 15, 237–244. <https://doi.org/10.1111/j.1601-6343.2012.01550.x>

- Qin, R., Gao, W., Xu, H., Hu, Z., 2016. Modern Physiognomy: An Investigation on Predicting Personality Traits and Intelligence from the Human Face.
<https://doi.org/10.48550/arXiv.1604.07499>
- Salari, N., Rasoulpoor, Shabnam, Rasoulpoor, Shna, Shohaimi, S., Jafarpour, S., Abdoli, N., Khaledi-Paveh, B., Mohammadi, M., 2022. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr* 48, 112.
<https://doi.org/10.1186/s13052-022-01310-w>
- Sauer, A.K., Stanton, J.E., Hans, S., Grabrucker, A.M., 2021. Autism Spectrum Disorders: Etiology and Pathology, in: Department of Biological Sciences, University of Limerick, Limerick, Ireland, Grabrucker, A.M. (Eds.), *Autism Spectrum Disorders*. Exon Publications, pp. 1–16.
<https://doi.org/10.36255/exonpublications.autismspectrumdisorders.2021.etiology>
- Schroeder, J.H., Desrocher, M., Bebko, J.M., Cappadocia, M.C., 2010. The neurobiology of autism: Theoretical applications. *Research in Autism Spectrum Disorders* 4, 555–564.
<https://doi.org/10.1016/j.rasd.2010.01.004>
- Shen, L., Liu, X., Zhang, H., Lin, J., Feng, C., Iqbal, J., 2020. Biomarkers in autism spectrum disorders: Current progress. *Clinica Chimica Acta* 502, 41–54.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.12.009>
- State, M.W., Levitt, P., 2011. The conundrums of understanding genetic risks for autism spectrum disorders. *Nat Neurosci* 14, 1499–1506. <https://doi.org/10.1038/nn.2924>
- Tan, D.W., Gilani, S.Z., Alvares, G.A., Mian, A., Whitehouse, A.J.O., Maybery, M.T., 2022. An investigation of a novel broad autism phenotype: increased facial masculinity among parents of children on the autism spectrum. *Proc Biol Sci* 289, 20220143.
<https://doi.org/10.1098/rspb.2022.0143>
- Tan, D.W., Gilani, S.Z., Maybery, M.T., Mian, A., Hunt, A., Walters, M., Whitehouse, A.J.O., 2017. Hypermasculinised facial morphology in boys and girls with Autism Spectrum Disorder and its association with symptomatology. *Sci Rep* 7, 9348.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-09939-y>
- Tan, D.W., Maybery, M.T., Gilani, S.Z., Alvares, G.A., Mian, A., Suter, D., Whitehouse, A.J.O., 2020. A broad autism phenotype expressed in facial morphology. *Transl Psychiatry* 10, 7. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0695-z>
- Tényi, T., Trixler, M., Csábi, G., 2009. Minor physical anomalies in affective disorders. A review of the literature. *Journal of Affective Disorders* 112, 11–18.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.04.025>

- Tripi, G., Roux, S., Canziani, T., Brilhault, F.B., Barthélémy, C., Canziani, F., 2008. Minor physical anomalies in children with autism spectrum disorder. *Early Human Development* 84, 217–223. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2007.04.005>
- Tripi, G., Roux, S., Matranga, D., Maniscalco, L., Glorioso, P., Bonnet-Brilhault, F., Roccella, M., 2019. Cranio-Facial Characteristics in Children with Autism Spectrum Disorders (ASD). *JCM* 8, 641. <https://doi.org/10.3390/jcm8050641>
- Vacek, Z., 2006. Embryologie: učebnice pro studenty lékařství a oborů všeobecná sestra a porodní asistentka, 1. vyd. ed. Grada, Praha.
- Xavier, G.M., Seppala, M., Barrell, W., Birjandi, A.A., Geoghegan, F., Cobourne, M.T., 2016. Hedgehog receptor function during craniofacial development. *Dev Biol* 415, 198–215. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.02.009>
- Zeliadt, N., 2014. Facial Shape and Asymmetry by Three-Dimensional Laser Surface Scanning Covary With Cognition in a Sexually Dimorphic Manner [WWW Document]. <https://doi.org/10.1176/jnp.18.1.73>