

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Lékařská psychologie a psychopatologie



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**

**MUDr. Štěpánka Beranová**

Nové přístupy k diagnostice dětského autismu

New approaches to the diagnosis of autism

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Michal Hrdlička, CSc.

Praha, 2017

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem 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, 21.12.2017.

ŠTĚPÁNKA BERANOVÁ

Podpis

## **Identifikační záznam:**

BERANOVÁ, Štěpánka. *Nové přístupy k diagnostice dětského autismu. [New approaches to the diagnosis of autism]*. Praha, 2017. 147 stran. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta.

## **Abstrakt**

Úvod: Trendem posledního desetiletí je posunout diagnostiku autismu do co nejranějšího věku dítěte. Je prokázáno, že časná diagnostika následovaná adekvátně zvolenou intervencí vede k redukci autistické psychopatologie a významnému zlepšení prognózy dítěte. Snaha o co nejčasnější identifikaci dětí s rizikem rozvoje autismu vedla ke vzniku řady screeningových nástrojů a zavedení nových diagnostických postupů použitelných již před druhým rokem života dítěte. I přes extenzivní výzkumné snahy zatím neexistuje mezinárodní shoda na optimální screeningové metodě. Specifické postavení v časně prezentaci autistické psychopatologie mají sensorické abnormity, které jsou v souvislosti s autismem popisovány již od doby jeho definice jako diagnostické jednotky a ve screeningových dotaznících bývají opomíjeny. Donedávna se vedly spory, zda se jedná o součást jádrového autistického deficitu či o komorbidní fenomén. Nová diagnostická klasifikace DSM-5 již zařazuje sensorické abnormity mezi diagnostická kritéria poruchy autistického spektra.

Metody: Sensorické abnormity jsou přítomné u více než 90% dětí s autismem a často zasahují i více smyslových oblastí. Vývoj rodičovských dotazníků a jejich standardizace umožnila sensorické symptomy u dětí s PAS kvantitativně porovnat s populačními normami

pro dané věkové kategorie. Výzkumy vycházející se standardizovaných dotazníkových metod ukázaly, že 45 – 95% jedinců s poruchou autistického spektra vykazuje vysokou frekvenci sensorických abnormalit, která dosahuje více než 1 směrodatné odchylky (SD) od normy. Jednou z nejvalidnějších takových metod u dětí do 3 let věku je podrobný rodičovský dotazník Infant/Toddler Sensory Profile (ITSP). Cílem naší studie bylo zjistit potenciál ITSP jako screeningového dotazníku pro časně odhalení PAS ve specifické populaci nezralých novorozenců, kteří mají významně zvýšené riziko rozvoje PAS (3,65% – 12,9%) oproti běžné populaci (1%). Náš soubor tvořilo 157 dětí s porodní hmotností nižší než 1500g korigovaného věku 2 let (88 chlapců a 69 dívek). Vedle testu ITSP vyplnili rodiče těchto dětí další, již etablované screeningové dotazníky Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) a Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile Infant-Toddler Checklist (CSBS-DP-ITC). Děti s pozitivním screeningem v kterémkoli testu byly následně klinicky vyšetřeny včetně provedení metody ADOS-G (Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic).

Výsledky: Výsledky studie nepotvrzují, že by abnormální sensorický profil dítěte v samotném testu ITSP specificky poukazoval na přítomnost PAS ve zkoumané populaci. K zodpovězení otázky, zda ITSP či některá z jeho subškál kombinovaná s jiným screeningovým nástrojem (M-CHAT, CSBS-DP-ITC) dokáže vytvořit efektivní screeningový nástroj určený k identifikaci PAS, jsme použili metodu klasifikačních stromů. Touto metodou jsme prokázali, že kombinace celkového skóru testu CSBS-DP-ITC se subškálou „vyhledávání sensorických zážitků“ (sensation seeking) testu ITSP dokáže identifikovat všechny děti s PAS v našem souboru. Výsledky byly potvrzeny křížovou validací. Námi nově definovaný screeningový postup má následující cut-off kritéria: 1) je-li hodnota celkového skóru CSBS-DP-ITC menší než 45,5, pak je výsledek screeningu *pozitivní*; 2) je-li hodnota celkového skóru CSBS-DP-ITC vyšší nebo rovna 45,5 a z-skór subškály vyhledávání

senzorických zážitků (sensation seeking) ITSP je větší nebo roven 1,54, výsledek screeningu je *pozitivní*; 3) jinak je výsledek screeningu *negativní*.

*Závěr:* Zaměření se na senzorické abnormality tvoří významnou součást diagnostického procesu PAS. Použití subškály “sensation seeking” rodičovského dotazníku ITSP v kombinaci se screeningovým dotazníkem CSBS-DP-ITC zvyšuje přesnost screeningu v námi zkoumané populaci a eliminuje počet falešně negativních případů. Tyto výsledky mohou přispět k vývoji efektivnějších screeningových nástrojů a tím i zlepšení časně diagnostiky poruch autistického spektra.

## **Abstract**

**Objectives:** Within the last decade there has been growing emphasis on early diagnosis of autism. It has been proved, that early diagnosis of autism followed by an appropriate intensive intervention lead to the reduction of autistic psychopathology and significant improvement of the child's prognosis. Efforts to identify children at risk of autism as early as possible resulted in the development of many screening tools and some new diagnostic methods that could be used even before the age of two years. Despite many attempts of the researchers worldwide, we still lack general agreement on the optimal screening method. Abnormal sensory symptoms have a specific position among the early signs of autism. Difficulties with sensory processing have been associated with autism since it was first defined as a diagnosis; nevertheless evaluation of sensory symptoms is under-represented in autism screening tools. There has been a long lasting debate whether sensory symptoms are a component of core autistic deficits or a co-morbid phenomenon, however, new version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) has already included sensory dysfunction among the diagnostic criteria of Autism Spectrum Disorder.

**Methods:** Over 90% of children with autism have sensory abnormalities and present with sensory symptoms in multiple sensory domains. The development of parent-caregiver-administered, standardized norm-referenced sensory questionnaires has allowed quantification of these behaviors relative to age norms. Findings from standardized questionnaires show that 45 – 95% of individuals with Autism Spectrum Disorders (ASD) demonstrate high frequencies of sensory behaviors that are more than 1 standard deviation (SD) away from norms. One of the best tools to evaluate sensory symptoms in young children up to the age of 3 years is the Infant/Toddler Sensory Profile (ITSP). The objective of this study was to explore the potential of the Infant/Toddler Sensory Profile (ITSP) as a screening tool for

autism spectrum disorders (ASD) in prematurely born children. These children are at an increased risk for ASD (3,65% – 12,9%) compared to general population (1%). Parents of 157 children with birth weights less than 1500g (age 2 years, corrected for prematurity; 88 boys, 69 girls) completed a screening battery that besides the ITSP included two broadband screens - Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT), and the Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile Infant-Toddler Checklist (CSBS-DP-ITC). All children who screened positive on any of the screening tools subsequently underwent clinical examination including the Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G).

Results: The results of our study do not confirm that abnormal performance in the ITSP could itself identify the cases of ASD in the population of preterm children. We used classification trees to answer the question whether ITSP (or some of its subscales) could be combined with the M-CHAT and/or the CSBS-DP-ITC into an effective ASD screening tool. Using the CSBS-DP-ITC overall score and the sensation seeking subscale of the ITSP, we obtained a screening tool that was able to identify all of the ASD children in our sample (confirmed by cross-validation). The proposed screening tool is scored as follows: (1) If the overall CSBS-DP-ITC value is less than 45,5 then the screening is *positive*; (2) If the overall CSBS-DP-ITC value is greater than or equal to 45,5 and the z-score of the Sensation Seeking subscale of ITSP is greater than or equal to 1,54 the screening is *positive*; (3) Otherwise the screening is *negative*.

Conclusions: The identification of abnormal sensory symptoms is an important part of the diagnostic process in ASD. The use of Sensation Seeking subscale of the ITSP in combination with the CSBS-DP-ITC improves the accuracy of autism screening in preterm children and eliminates the number of false negative screening results. Our results may

contribute to the development of more effective screening tools and consequently to the improvement of the early diagnosis of Autism Spectrum Disorders.

**Klíčová slova:** poruchy autistického spektra, nezralí novorozenci, screening, senzorní abnormity, Modified Checklist for Autism in Toddlers, Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile-Infant-Toddler Checklist, Infant/Toddler Sensory Profile

**Key words:** autism spectrum disorders, preterm children, screening, sensory abnormalities, Modified Checklist for Autism in Toddlers, Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile-Infant-Toddler Checklist, Infant/Toddler Sensory Profile



## Obsah

Úvod.....	12
<b>1. Pervazivní vývojové poruchy.....</b>	<b>15</b>
1.1. Klasifikace.....	15
1.2. Historie.....	15
1.3. Prevalence.....	17
1.4. Etiologie.....	19
1.5. Klinický obraz.....	21
1.6. Prognóza a terapie.....	32
<b>2. Diagnostika poruch autistického spektra.....</b>	<b>35</b>
2.1. Klinické vyšetření.....	35
2.2. Specifické diagnostické nástroje.....	39
2.3. Experimentální metody s využitím nových technologií.....	43
<b>3. Časná diagnostika a screening PAS.....</b>	<b>44</b>
3.1. Časná diagnostika a symptomatologie PAS.....	44
3.2. Časný screening.....	49
3.3. Nejvýznamnější screeningové nástroje.....	53
3.4. Významné faktory ovlivňující výsledky screeningu.....	64
3.5. Screening v České republice.....	69

3.6. Screening ve školním věku.....	70
<b>4. Senzorické zpracovávání a jeho abnormality u PAS.....</b>	<b>72</b>
4.1. Historické souvislosti.....	72
4.2. Teoretické koncepty.....	73
4.3. Přehled nejčastějších sensorických abnormalit podle jednotlivých smyslů.....	75
4.4. Souvislost sensorických abnormalit s jádrovými příznaky autismu.....	77
4.5. Zastoupení sensorických abnormalit v populaci dětí s PAS.....	78
4.6. Vývoj sensorických abnormalit s ohledem na věk.....	79
<b>5. Metody zkoumání sensorického zpracovávání.....</b>	<b>82</b>
5.1. Dotazníkové metody.....	84
5.2. Observační studie.....	85
5.3. Psychofyziologické metody.....	86
<b>6. Nezralí novorozenci jako riziková populace se zvýšenou prevalencí PAS.....</b>	<b>88</b>
6.1. Klasifikace předčasně narozených dětí.....	88
6.2. Výskyt PAS u předčasně narozených dětí.....	89
6.3. Senzorické abnormality u předčasně narozených dětí.....	90
<b>7. Výzkumná část.....</b>	<b>92</b>
7.1. Cíl práce.....	92
7.2. Materiál a metody.....	93
7.3. Výsledky.....	102

7.4. Diskuse.....	114
7.5. Závěr.....	118
<b>Literatura.....</b>	<b>121</b>

## Úvod

Pohled na dětský autismus a ostatní poruchy autistického spektra jako na závažná, ale velmi vzácná onemocnění se špatnou prognózou již dávno neplatí. Prevalence těchto poruch v současné době v obecné populaci přesahuje 1% a je tak více než 25x vyšší, než předpokládaly první odhady prevalence ze sedmdesátých let 20. století (Rutter, M., 1970). Doposud nejrepresentativnější analýzu tohoto překvapivého trendu přinesla v roce 2011 Karen Weitraubová, která popsala, že zhruba 25% nárůstu případů PAS lze přičíst lepší diagnostice, 15% zvýšenému povědomí a znalostem rodičů i odborníků o autismu (což časově koresponduje s celosvětovým rozšířením internetu), 10% zvýšenému věku obou rodičů při zakládání rodiny a 4% geografickému shlukování rodin s postiženými dětmi a odborné pomoci. Polovina tohoto nárůstu však nadále zůstává nevysvětlena.

V kontrastu s dříve předpokládanou celoživotní perzistencí autistické psychopatologie v neměnné podobě se dnes v literatuře stále častěji setkáváme s údaji o možné úzdavě z autismu, která se pohybuje mezi 3-25% případů (Helt M., 2008). Úzdavou zde rozumíme zmírnění autistické symptomatiky do míry, kdy daný jedinec již nenaplní diagnostická kritéria pro poruchu autistického spektra (PAS) a zároveň dosáhne normální úrovně kognitivních, adaptivních a sociálních schopností. Mezi hlavní prediktory příznivého vývojového trendu u konkrétního jedince patří jeho normální intelektový potenciál, dobrá úroveň receptivní složky řeči, schopnost verbální i motorické nápodoby a normální motorický vývoj. Tíže autistické psychopatologie není sama o sobě určující. Klíčovým faktorem pro případnou úzdavu je časně stanovená diagnóza následovaná brzkou, vhodně zvolenou intervencí. Při adekvátní časně intervenci 75-95% dětí vyvine do 5 let věku komunikativní řeč, u dětí s výraznějším kognitivním deficitem je však odpověď na intervenci nižší (Dawson G., 2008). Vedle řeči se v optimálním případě signifikantně zlepšuje i neverbální komunikace, kognitivní výkon, kvalita sociální interakce, symbolická hra, responsivita, objevuje se více pozitivního afektu a

méně maladaptivního chování (Bryson S.E. et al., 2003; Howard J.S. et al., 2005; Rogers S.J., 1998; Sallows G.O. a Graupner T.D., 2005; Suttera S. et al., 2007).

Většina rodičů dětí s později diagnostikovaným dětským autismem vnímá odlišnosti v jejich vývoji již v průběhu prvních dvou let života (Baghdadli A. et al., 2003; De Giacomo A. a Fombonne E., 1998). Je proto zarážející, že diagnóza dětského autismu bývá jen zřídka stanovena před čtvrtým rokem života dítěte, v průměru dokonce až mezi pátým a šestým rokem (Shattuck P.T. et al., 2009), diagnóza méně závažných forem PAS pak ještě později. Hlavním cílem odborníků zabývajících se problematikou autismu je proto posunout diagnostiku těchto poruch do co nejranějšího věku dítěte. Tento trend vedl spolu se zavedením nových diagnostických postupů též k vytvoření řady screeningových metod, které by včasnou identifikaci potenciálních případů s PAS usnadnily. I přes extenzivní výzkumné snahy dosud neexistuje mezinárodní shoda na optimální screeningové metodě.

Zásadní potenciál má screening u populace se zvýšenou prevalencí těchto poruch, jakou je námi zkoumaný soubor velmi nezralých a extrémně nezralých novorozenců, u nichž pravděpodobnost diagnózy některé z poruch autistického spektra dosahuje 3,65% – 12,9% (Hack M. et al., 2009; Johnson S. et al., 2010; Pinto-Martin J.A. et al., 2011; Dudova I. et al., 2014a; Dudova I. et al., 2014b).

Specifické postavení v časně prezentaci autistické psychopatologie mají senzoričné abnormality, které jsou v souvislosti s autismem popisovány již od doby jeho definice jako diagnostické jednotky a ve screeningových dotaznících bývají opomíjeny. Studie vycházející ze standardizovaných metod ukazují, že 45-95% jedinců s poruchou autistického spektra (PAS) se v oblasti senzoričného zpracovávání liší od populační normy minimálně o 1 směrodatnou odchylku (Leekam S.R. et al., 2007; Baker A.E. et al., 2008; Baranek G.T. et al.;

2006; Tomcheck S.D. a Dunn W., 2007). Jednou z nejvalidnějších takových metod u dětí do 3 let věku je podrobný rodičovský dotazník Infant/Toddler Sensory Profile (ITSP).

Hlavním cílem této práce je posoudit, zda a v jaké podobě lze pro screening poruch autistického spektra uplatnit specifický dotazník zaměřený na senzoričké zpracovávání dítěte. V teoretické části práce přináší aktuální přehled o problematice poruch autistického spektra, podrobně se zabývá jejich diagnostikou, zejména pak časnou diagnostikou a celosvětovými trendy na poli screeningu, zmiňuje též současnou situaci v České republice. Jakkoli je screening v obecné populaci významný, má i své problematické stránky, které jsou v práci podrobněji diskutovány. Dále práce představuje přehled o abnormitách v senzoričké zpracovávání u autismu, popisuje metody jejich měření. Seznamuje se specifickou populací nezralých novorozenců, kteří mají oproti obecné populaci ještě vyšší pravděpodobnost vývoje autismu. Ve výzkumné části podává výsledky vlastního výzkumu screeningu poruch autistického spektra, v rámci něhož byl vůbec poprvé použit standardizovaný rodičovský dotazník specificky zaměřený na senzoričké zpracovávání u předčasně narozených dětí.

## **1. Pervazivní vývojové poruchy obecně**

### **1.1. Klasifikace**

Pervazivní vývojové poruchy jsou závažná neurovývojová onemocnění, která charakterizuje triáda jádrových příznaků – porucha komunikace, porucha sociální interakce a omezené, stereotypní vzorce v chování a zájmech. V 10. revizi Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10, 1992) se mezi ně řadí dětský autismus, atypický autismus, Aspergerův syndrom, jiná desintegrační porucha v dětství, Rettův syndrom a hyperaktivní porucha sdružená s mentální retardací a stereotypními pohyby. V posledním desetiletí se hojně používá termín poruchy autistického spektra (PAS), který v sobě zahrnuje čtyři nejčastější pervazivní vývojové poruchy, a to dětský autismus, Aspergerův syndrom, atypický autismus a jinou desintegrační poruchu v dětství (Fombonne E., 2009). V novém americkém klasifikačním systému DSM-5 je poprvé zavedena unitární diagnostická kategorie Porucha autistického spektra, která pod svým názvem shrnuje všechny výše zmíněné diagnostické jednotky, jež jsou dále specifikovány podle daných kritérií (DSM-5, 2013).

### **1.2. Historie**

Historicky první popis jedné z pervazivních vývojových poruch představuje práce vídeňského pedagoga Hellera, který začátkem 20. století popsal tzv. infantilní demenci u dětí (Heller T., 1908), která je v MKN-10 známá jako poměrně vzácná jiná desintegrační porucha v dětství. O 35 let později poprvé použil termín dětský autismus (DA) Leo Kanner, americký psychiatr rakouského původu ve své práci Autistické poruchy afektivního kontaktu (Kanner L., 1943). Ve své práci popisuje Kanner soubor 11 pacientů, u kterých jsou deficitní schopnosti vytvářet mezilidské vztahy, mají narušenou řeč, na některé běžné podněty z okolí

odpovídají abnormálně a obsedantně lpí na neměnnosti, přičemž některé schopnosti, např. mechanická paměť, zůstávají dobře zachovány. Kanner termínem „autismus“ nechtěl vytvořit paralelu mezi nově popsanou poruchou a schizofrenií, ale konstatovat, 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). Jen rok po Kannerově práci publikoval vídeňský pediatr Hans Asperger soubor 4 kazuistik obdobných pacientů ve své práci Autističtí psychopati v dětství (Asperger H., 1944). Jím popsané děti vykazovaly též těžkou poruchu sociální interakce a komunikace, i přesto, že měly dobře vyvinutou řeč a normální či vysokou inteligenci. Dále u nich byly přítomné zúžené, stereotypní zájmy a motorická neobratnost. V poslední době existuje řada polemik, zda prvenství v popisu autistické psychopatologie skutečně připisovat Kannerovi, neboť se objevily historické zmínky o tom, že Kanner mohl o Aspergerově výzkumné práci započaté již v třicátých letech vědět a inspirovat se jí (Chown N. a Hughes L., 2016).

Zařazení poruch autistického spektra (PAS) do klasifikačních systémů provázela v druhé polovině 20. století řada historických omylů, ať už se jedná o zařazení dětského autismu do skupiny schizofrenních psychóz v dětství v Mezinárodní klasifikaci nemocí tak i v americkém klasifikačním manuálu DSM-I a DSM-II či o nechvalně známou hypotézu o psychogenní etiologii autismu, která předpokládala, že DA je důsledkem chybné, citově chladné výchovy dítěte, což vedlo k traumatizaci mnoha rodin s autistickým dítětem během 50. a 60. let (Hrdlička M. a Komárek V., 2004). K vymezení autismu oproti schizofrenii došlo až o 10 let později, Aspergerův syndrom byl do klinické praxe uveden v roce 1981 (Wing L., 1981). Správného zařazení se pervazivním vývojovým poruchám dostalo až v americkém diagnostickém manuálu DSM-III (American Psychiatric Association, 1980) a následně v desáté revizi mezinárodního klasifikačního systému Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN – 10, 1992), což spolu s rozšířením konceptu autistické problematiky na celé spektrum poruch

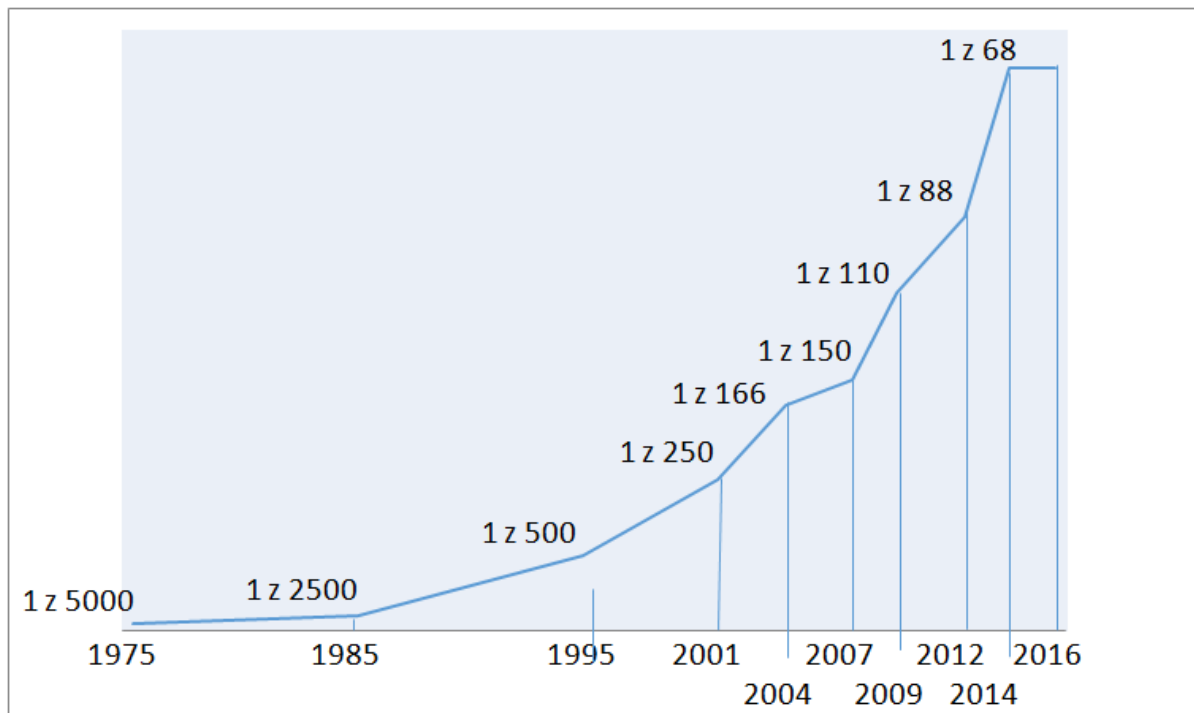


autistického spektra (PAS) významně podnítilo výzkum v této oblasti. Tento rozmach trvá od devadesátých let minulého století až do dneška a díky němu je dnes dětský autismus nejzkoumanější poruchou v dětské psychiatrii (Dudová I. et al., 2013). V České republice se o DA do poloviny devadesátých let publikovalo minimálně. Téma bylo poprvé moderně zpracováno v učebnicích psychiatrie až počínaje rokem 2000, v roce 2004 vyšla první mezioborová monografie o dětském autismu (Hrdlička M. a Komárek V., 2004), v roce 2006 vyšlo zpracování poruch autistického spektra s důrazem na klinickou praxi (Thorová K., 2006). Přirozeným důsledkem byla tedy nevelká informovanost lékařů a dalších odborníků (psychologů, pedagogů) a následně málo senzitivní diagnostika a péče (Dudová I. et al., 2013).

### **1.3. Prevalence**

Po mnoho desetiletí byl autismus považován za vzácnou poruchu. Prevalence dětského autismu udávaná v sedmdesátých letech minulého století byla 0,44/1000 dětí (Gillberg C. a Wing L., 1999). V osmdesátých letech se koncept autismu rozšířil a začalo se hovořit o celé skupině poruch autistického spektra, což samo o sobě logicky vedlo k číselnému nárůstu prevalence. V devadesátých letech se výskyt PAS zvýšil na 2,75/1000 dětí (Tidmarsh L. a Volkmar F.R., 2003) a od roku 2000 údaje o výskytu PAS u dětí začaly dále raketově narůstat - prevalence PAS na 1000 dětí se v různých studiích pohybovala od 5,79 do 26,4. Dnes je tak udávaná průměrná prevalence PAS 1% populace (Baron-Cohen S. et al., 2009), předpokládá se však, že toto číslo je pravděpodobně ještě vyšší, což ukazují i novější výsledky – 1,46% v rozsáhlé populační americké studii 8-letých dětí (Christensen D.L. et al., 2016). Lze očekávat, že toto číslo může ještě dále narůstat. Vývoj prevalence přehledně zobrazuje obrázek č. 1.

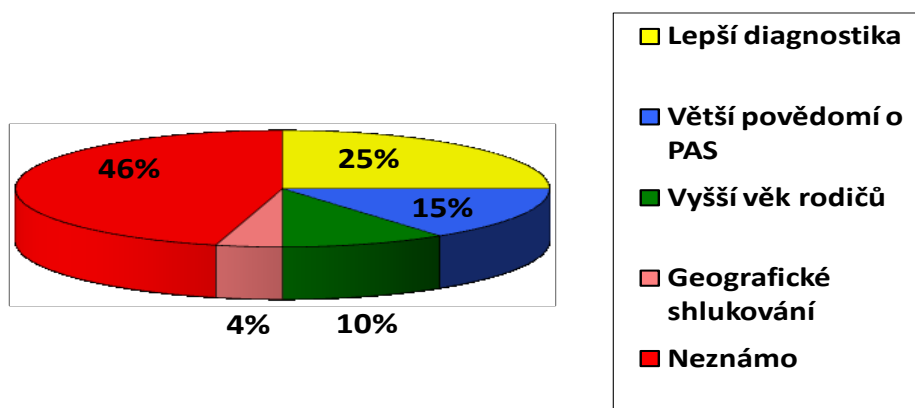
**Obr. 1: Nárůst prevalence PAS**



Adaptováno podle Weintraub K. 2011; Baio J., 2014 a Christensen D.L. et al., 2016

Doposud nejrepresentativnější analýzu tohoto překvapivého trendu přinesla v roce 2011 Karen Weintraubová, která popsala, že zhruba 25% nárůstu případů PAS lze přičíst lepší diagnostice, 15% zvýšenému povědomí a znalostem rodičů i odborníků o autismu (což časově koresponduje s celosvětovým rozšířením internetu), 10% zvýšenému věku obou rodičů při zakládání rodiny a 4% geografickému shlukování rodin s postiženými dětmi a odborné pomoci. Polovina nárůstu však nadále zůstává nevysvětlena (Weintraub K., 2011). Grafické znázornění viz. obrázek č. 2.

**Obr. 2: Příčiny nárůstu prevalence dle Weintraubové**



#### **1.4. Etiologie**

Dětský autismus je častější u chlapců než u dívek v poměru 4,3:1 (Volkmar F.R. et al., 2005). Aspergerovův syndrom je pak u chlapců ještě častější v poměru 9:1 vůči dívkám (Woodbury-Smith M.R. a Volkmar F.R., 2009). Pro celou skupinu PAS je poměr pohlaví o něco vyrovnanější, a to v poměru 3,3:1 ve prospěch chlapců (Baird G. et al., 2006). U sourozenců osob s PAS je riziko vývoje této poruchy 5-10% (tedy až 10x vyšší než v obecné populaci).

Poruchy autistického spektra se řadí mezi nejvíce dědičně podmíněné neurovývojové poruchy. Podíl vlivu genetických faktorů se u DA odhaduje nad 90%, což je více než u schizofrenie, bipolární afektivní poruchy a hyperkinetické poruchy v dětství (kde je předpokládána heritabilita kolem 80%) a mnohem více než u alkoholismu (60%) nebo deprese (40%) (Owen M.J. et al., 2000; Sedláček Z. et al., 2002). Přes veškeré snahy nalézt geny determinující autismus se dosud jednoznačnou asociací definované alely některého genu

s autistickou poruchou nepodařilo nalézt, a to i přesto, že bylo identifikováno celkem 76 míst zájmu distribuovaných na všech chromosomech s výjimkou chromosomu 18 (Abrahams B.S. a Geschwind D.H., 2008). V posledních letech se čím dál tím více uplatňuje rozdělení autismu na syndromický, který je spojen se známými příčinami – např. tuberózní sklerózou, syndromem fragilního X-chromosomu a vzácnými genetickými syndromy, a na autismus non-syndromický, který tvoří většinu případů PAS. Mezi předpokládané genetické mechanismy, které se na patogenezi PAS nejčastěji podílejí, patří ztráty a zisky genetického materiálu de novo, geny modulující PAS, kandidátní geny a místa, kde celogenomové vazební studie vykazaly nejsilnější vazbu s PAS (Hrdlička M. a Dudová I., 2015). Přehled nejčastějších genetických poruch asociovaných s autismem shrnuje tabulka č. 1.

**Tab. 1: Nejčastější genetické poruchy asociované s autismem**

<b>Genetické onemocnění</b>	<b>Gen (chromozom)</b>	<b>Odhad výskytu onemocnění u autismu (%)</b>	<b>Odhad výskytu autismu u onemocnění (%)</b>
Sy fragilního X	FMR1 (Xq28)	2 - 8	10 - 33
Duplikace 15q11-q13	(15q11-q13)	1 - 2	80 - 100
Tuberózní skleróza	TSC1(9q34), TSC2(16p13)	1	24 - 60
Angelmanův sy	UBE3A (15q11-q13)	1	80 - 100
Rettův sy	MECP2 (Xq28)	< 1 u žen	80 - 100

Adaptováno podle Tordjman S. et al.; 2014 a Lai M.C. et al., 2014.

Na vzniku PAS se do určité míry podílejí i negenetické faktory. Význam v etiologii autismu mohou mít rizikové faktory v těhotenství (expozice thalidomidu, rubeola a některé jiné virové infekce), vyšší věk rodičů, imigrace matek a pre- a perinatální komplikace (Szatmari P. et al., 1998; Volkmar F.R. et al., 2005; Rutter M., 2011). Nejasnou pozici v etiologii autismu zatím zaujímají specifické skupiny dětí s mnohonásobně zvýšeným výskytem autismu, které však do genetického schématu či schématu poškození intrauterinní noxou nezapadají – ať už se jedná o předčasně narozené děti s porodní hmotností nižší než 1500 g nebo o zvláštní skupinu extrémně deprivovaných dětí z rumunských sirotčinců (Hrdlička M. a Dudová I., 2015). V minulosti byla zvýšená pozornost věnována hypotézám o možné souvislosti mezi vznikem dětského autismu a prodělaným očkováním. Široce zkoumána byla jednak samotná vakcinace trojkombinací MMR (measles, spalničky – mumps, příušnice – rubella, zarděnky), a jednak thimerosal, konzervační látka obsažená ve vakcínách. Souvislost mezi incidencí autismu a očkováním MMR nebo thimerosalem nebyla prokázána (Rutter M., 2005).

### **1.5. Klinický obraz**

Pervazivní vývojové poruchy charakterizuje triáda jádrových příznaků – porucha komunikace, porucha sociální interakce a omezené, stereotypní vzorce v chování a zájmech. U dětského autismu musí být abnormality v těchto oblastech zjevné již před koncem třetího roku života dítěte. U atypického autismu může být nástup psychopatologie opožděný, případně v jedné z uvedených oblastí se může dítě blížit normálnímu vývoji. U Aspergerova syndromu není narušen kognitivní vývoj a vývoj řeči. Přehled nejvýznamnějších rozdílů mezi jednotlivými pervazivními vývojovými poruchami přináší tabulka č. 2.

**Tab. 2: Nejvýznamnější rozdíly mezi jednotlivými pervazivními vývojovými poruchami**

<b>Znak</b>	<b>Dětský autismus</b>	<b>Aspergerův syndrom</b>	<b>Rettův syndrom</b>	<b>Jiná dezintegrační porucha</b>	<b>Jiné PDD</b>
Počet let při rozpoznání	0-3	>3	0,5-2,5	>2	různé
Pohlaví	M>Ž	M>Ž	Ž	M>Ž	M>Ž
Inteligence	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
Omezené zájmy	Různé	ano	nevalidní rys	nevalidní rys	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 M. a Dudová I., 2015. Vysvětlivky: MR – mentální retardace, PDD – pervazivní vývojová porucha, M – muži, Ž – ženy.

## **Dětský autismus**

Dětský autismus charakterizují výrazné abnormality v oblasti sociálních vztahů, komunikace, chování, hry a zájmů. Alespoň v jedné z oblastí musí být zřetelný nástup psychopatologie před dovršením třetího roku života dítěte, většinou se tak ale děje ještě dříve.

**Rozvoj autistických příznaků** probíhá buď kontinuálně a plíživě během prvních dvou let života, anebo v menším procentu případů nastává tzv. autistická regrese. Autistická regrese je závažným vývojovým obratem zpět, kdy se u dítěte již osvojené vývojové dovednosti částečně nebo úplně ztrácejí. Regrese nastává nejčastěji v oblasti řeči, ale může se týkat i jiných vývojových oblastí – neverbální komunikace, sdílené pozornosti, sociální interakce, hry (Thorová K., 2006) a někdy i kognitivních schopností. Regrese může nastat jak u dětí, které se do té doby vyvíjely normálně, tak u dětí vykazujících mírné známky autismu. Výskyt regrese je popisován v širokém rozmezí 20 – 49% (Bernabei P. et al., 2007). Průměrný začátek regrese je pravidelně referován mezi 14. – 24. měsícem věku (Ozonoff S. et al., 2005).

**Abnormality v sociální interakci** jsou pro dětský autismus klíčové. Děti s normálním vývojem projevují sociální chování (sociální úsměv, broukání, oční kontakt) od prvních týdnů v životě, což je základem pro rozvoj dalších dovedností (Martin A. a Volkmar F.R., 2007; Sadock B.J. et al., 2009). Autističtí kojenci se naproti tomu často vyhýbají očnímu kontaktu a nejeví zájem o lidské hlasy a tváře, což nezřídka vyvolává podezření, že je dítě hluché. U dětí s autismem se setkáváme s celou škálou sociálního chování, která má dvě extrémní polohy – osamělost, kdy je v popředí nezájem o kontakt s lidmi a slabá nebo žádná odpověď na emoce okolí – a nepřiměřená nadměrná sociální aktivita se snahou o navazování sociálního kontaktu všude a s každým (Thorová K., 2006). Vztah k rodičům bývá prostředkem k uspokojení

vlastních potřeb. Většina autistických dětí vykazuje výrazné problémy ve vrstevnických vztazích v jakémkoli věku.

**Porucha komunikace** u dětí s autismem zasahuje jak její verbální, tak i neverbální složku. Opožděný vývoj řeči bývá často prvním signálem znepokojujícím rodiče i odborníky mezi prvním a třetím rokem života dítěte. Asi polovina autistických dětí si nikdy neosvojí dostatečně použitelnou komunikativní řeč (Sadock B.J. et al., 2009). I u dětí, u kterých se komunikativní řeč vyvine, se vyskytují četné abnormality a deficity v jejím použití. Řeč bývá nedostatečně komunikativní. Typická je neschopnost recipročního dialogu a adekvátní verbální reakce na sdělení jiných osob (Lewis M., 1996). Řeč bývá nápadně šroubovitá, monotónní, neemotivní. Časté bývají jak bezprostřední, tak opožděné echolálie, záměny zájmen a rodů, neologismy, verbální rituály, podivné, mnohdy sociálně zahanbující výroky a dotazy a narušená větná stavba. Rozsáhlé bývá též postižení neverbální složky komunikace, kterou dítě nedokáže nahradit chybějící řečový projev. Nejtypičtěji se setkáváme s potlačenou až vymizelou gestikulací včetně ukazování, plochou mimikou nereagující na dění kolem a nevyjadřující potřeby autistického dítěte a chyběním úsměvu v sociální interakci.

Vývoj **hry** a její kvalita závisí na představivosti a zapojení fantazie, na úrovni myšlení, motoriky a sociálních dovednostech, jako je nápodoba a sdílení pozornosti (Thorová K., 2006). U autistických dětí jsou kvalita, míra a způsob hry narušeny různě závažně. Pro autismus je typická porucha ve fantazijní a společenské napodobující hře, časté repetitivní a stereotypní prvky ve hře, ulpívavost a neodklonitelnost. Zacházení s hračkami bývá neobvyklé a nefunkční. Děti se o hračky často nezajímají a preferují předměty běžné denní potřeby. Některé děti se věnují jen jednoduchému stereotypnímu zacházení s předměty jako je roztáčení, mávání, bouchání, házení nebo řazení, třídění a seskupování předmětů podle určitých pravidel. Běžná je koncentrace na detail nebo na nefunkční aspekty hraček, např. jejich očíhávání nebo olizování (Sadock B.J. et al., 2009).



**Stereotypní a opakující se chování** se obvykle začíná objevovat a zintenzivňuje se mezi druhým a čtvrtým rokem věku (Schultz R.T., 2005). Jako motorické manýrismy označujeme volní stereotypní, opakující se pohyby rukou, prstů nebo i celého těla, které nemají žádný zřejmý účel. Může se jednat o krátké třepavé či kroutivé pohyby rukou a prstů, poklepávání, otáčení, třepání spojené s manipulací s předměty, nastavování rukou do zvláštních pozic, kývavé pohyby trupem, poskakování, točení se kolem vlastní osy, zvláštní stereotyp chůze včetně chůze po špičkách a další. Objevují se typicky při emočním rozrušení – při radosti, nepohodě, ve stresu nebo při úzkosti. Slouží zřejmě k uvolnění napětí nebo k vyplnění volného času.

**Zájmy** dítěte jsou většinou výrazně odlišné od zájmů vrstevníků. Autistické děti bývají ve svých zájmech obtížně odklonitelné, ulpívavé. Jejich zájmy jsou kvalitativně omezené a stereotypní. Často se vyskytuje zaujetí neživými, mechanickými předměty (např. dopravními systémy a prostředky) na úkor společenských, interaktivních zálib a her s vrstevníky. Rodinám dětí s autismem často komplikuje život jejich obsedantní lpění na neměnnosti programu a prostředí, které se projevuje dodržováním nefunkčních rituálů, naléháním na přizpůsobení se ostatních a odporem i k drobným změnám, na které bývá nutné dítě velmi dlouho předem připravovat. Často i drobná nečekaná změna u dítěte s autismem vyvolá výbuch vzteku a agrese. Výrazné bývají sensorické abnormality, mezi které patří nepřiměřené reakce na některé běžné zvuky (jako např. hluk vysavače, fěnu či pračky), vůně či chuť potravy. Práh bolesti mají často zvýšený, což nezřídka vede k nebezpečnému nebo sebepoškozujícímu chování (štípání, rozdírání kůže, bouchání hlavou, kousání apod.) ale i k zanedbání jiných zdravotních obtíží, neboť je dítě nedá žádným způsobem najevo (nejčastěji zánět ucha či zubu, ale i jiné jinak bolestivé stavy).

**Hyperaktivita** není v diagnostických manuálech uváděna mezi příznaky specifickými pro dětský autismus, ačkoli ji v klinicky vyjádřené podobě vyžadující specifickou medikaci

vidáme u 40-80% dětí s autismem. V MKN-10 ještě stále existuje tzv. vylučovací doložka, která znemožňuje diagnostikovat současně PAS a hyperkinetickou poruchu, formálně tedy v tomto případě stanovujeme pouze hyperkinetický syndrom. Z DSM-5 byla již tato vylučovací doložka odstraněna (Hrdlička M. a Dudová I., 2015).

**Kognitivní schopnosti** autistických osob jsou rozvinuté nerovnoměrně. Zhruba 5% z nich může dosahovat až geniality v rámci tzv. ostrůvků speciálních schopností, které výrazně kontrastují s jinak velmi nízkou úrovní praktických dovedností. Jedná se nejčastěji o výjimečnou mechanickou paměť se schopností memorovat přesně řady nezáživných údajů (telefonní čísla z telefonního seznamu, zastávky v jízdním řádu aj.), matematické schopnosti provádět z paměti složité početní úkony, malířské nebo hudební schopnosti.

Typický dětský autismus je asi v 75% případů spojen s mentální retardací různého stupně. Pojem vysoce funkční autismus (high functioning autism, HFA) používáme u osob, které splňují kritéria pro dětský autismus a současně se jejich inteligence pohybuje nejméně v pásmu podprůměru (IQ nad 70). Tyto osoby disponují adekvátní slovní zásobou, i když jejich schopnost učení a porozumění zaostává za stejně starými normálně se vyvíjejícími vrstevníky. Děti s HFA zpravidla neumí v řeči vyjádřit své emoce a mají problémy s interpretací neverbálních podnětů od jiných osob.

### **Atypický autismus**

Podle MKN-10 může být autismus atypický buď věkem, kdy vznikl, nebo symptomatikou, kterou se projevuje, případně je atypické obojí. V prvním případě u dítěte s atypickým autismem může být odlišnost ve vývoji patrná až po třetím roce věku, ale psychopatologie v klíčových oblastech (autistická triáda) dosahuje stejného stupně jako u dětského autismu. V druhém případě je buď narušený vývoj ve všech třech oblastech

autistické triády, ale kvalita a intenzita symptomů nenaplnuje zcela diagnostická kritéria pro typický dětský autismus, anebo jedna z klíčových oblastí není výrazně abnormální. Americká klasifikace až po svou čtvrtou revizi používala termín Pervazivní vývojová porucha nespecifikovaná (Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified, PDD-NOS). Tato porucha je pravděpodobně dosti častá, ale velmi málo prostudovaná právě kvůli své heterogenitě a nepřesné definici (Volkmar F.R., 1998). Atypický autismus můžeme diagnostikovat též u osob s těžkou nebo hlubokou mentální retardací vykazujících silné autistické symptomy. Jejich mentální věk je natolik nízký, že míra komunikačního nebo sociálního deficitu nekontrastuje s projevy obvyklými pro mentální retardaci (Thorová K., 2006).

### **Aspergerův syndrom**

Diagnostickou kategorií Aspergerův syndrom, který nahradil do té doby používaný termín „autistická psychopatie“ zavedený Hansem Aspergerem (1944), prosadila do klinické praxe Lorna Wingová v roce 1981. Od té doby se vedou rozsáhlé diskuze, zda vymezení této jednotky oproti vysoce funkčnímu dětskému autismu (HFA) má své opodstatnění či nikoli. Tato diskuze v době, kdy americký manuál DSM-5 smazává mezi jednotlivými poruchami autistického spektra rozdíly a zastřešuje je jedinou diagnostickou jednotkou „Porucha autistického spektra“, přestává být tolik aktuální, nicméně na evropské půdě je tato diagnóza nadále plně validní a má své četné zastánce jak mezi odborníky, tak i samotnými osobami s Aspergerovým syndromem. Hlavní rozdíly mezi Aspergerovým syndromem a vysoce funkčním autismem (HFA) spočívají v intelektových a řečových schopnostech, liší se i některé autistické symptomy a prognóza bývá obecně lepší.

**Intelektové schopnosti** u lidí s Aspergerovým syndromem se vždy pohybují v pásmu normy, hodnota IQ nižší než 70 tuto poruchu prakticky vylučuje. Celkové i verbální IQ skóre u pacientů s AS bývá vyšší než u pacientů s HFA.

**Řečové schopnosti** bývají intaktní, někdy dokonce hypertrofované. Vývoj řeči je časově v normě, někdy i urychlený. Oproti tomu u HFA je vývoj řeči vždy opožděný a komunikační schopnosti omezené. Řeč je u pacientů s AS po formální stránce správná, ale často dosti nápadná pro svou mechaničnost a šroubovanost. Projev dítěte působí formálním, pseudodospělým dojmem. Komunikační styl bývá egocentrický, pacienti preferují dlouhé monology na svá oblíbená témata bez schopnosti reagovat recipročně na aktuální konverzaci. Řeč většinou neodpovídá sociálnímu kontextu situace, nápadné bývá lpění na přesném vyjadřování a verbální rituály. Mívají problémy formulovat odpovědi na obecné otázky, preferují přesné a strukturované dotazování.

**Sociální chování** u osob s AS bývá neobratné a jednostranné, stejně jako u pacientů s HFA. Omezeně chápou city druhých lidí a často jsou k nim lhostejní (Szatmari P. et al., 1989). Oproti lidem s HFA bývají více motivovaní k interakci s ostatními lidmi, nechtěně se však dostávají do sociální izolace kvůli svému zvláštnímu komunikačnímu stylu. K okolí se chovají formálně a odtažitě, často jej používají k uspokojení vlastních potřeb. Problémy se zapojením do kolektivu vrstevníků se většinou objevují už v mateřské škole. Svým sociálním vyčleněním bývají děti s AS frustrovány, často se z nich stává terč posměchu a šikany. Nechápu pravidla společenského chování, která jsou jiným lidem srozumitelná automaticky a ulpívají na vlastních sociálních rituálech. Humor a ironii berou doslovně, chybí jim empatie, působí sebestředně. Mají omezenou schopnost vyjádřit své vlastní pocity, jsou náchylní k sebedoceňování, odsuzování a hledání chyb na vlastní osobě, což komplikuje nedostatečný náhled na sebe sama. U některých je naopak patrna absolutní nekritičnost vůči vlastní osobě,

zdůrazňování nadprůměrné inteligence a bezohlednost vůči rodinným příslušníkům (Woodbury-Smith M.R. a Volkmar F.R., 2009; Thorová K., 2006).

U osob s AS se vyskytuje **motorická neobratnost** a další motorické nápadnosti (choreiformní pohyby, problémy s rovnováhou, abnormality chůze a pohybové imitace), které se objevují rovněž u autismu. Diagnosticky specifičtější se zdá být motorická neobratnost u menších dětí s AS oproti dětem s HFA, u kterých nebývá tak často popisována (Hrdlička M. a Dudová I., 2015).

**Ritualizované chování a ulpívavé zájmy** bývají celkově propracovanější a komplikovanější než u dětí s autismem. Jak intenzitou, tak obsahem zájmů se děti a adolescenti s AS odlišují od svých vrstevníků (Woodbury-Smith M.R. a Volkmar F.R., 2009). Mezi jejich oblíbené zájmy patří nejčastěji počítače a programování, dopravní prostředky, dopravní značky a značky aut, encyklopedie, historie, technická schémata a návody, vesmír, příroda a zvířata, mapy, čísla, shromažďování údajů o různých faktech, kreslení stejných témat a další oblasti, ve kterých lze vystopovat nějaký řád a opakování. Na druhou stranu mohou být lidé s AS nadáni v různých oblastech, např. literární, v paměťových dovednostech, v logickém a matematickém uvažování (Thorová K., 2006). Lidé s Aspergerovým syndromem bývají často chybně diagnostikováni a terapeuticky vedeni. Nejčastější mylné diagnózy jsou atypická schizofrenie, deprese, schizoidní porucha osobnosti, schizotypní porucha nebo obsedantně-kompulzivní porucha.

### **Jiná desintegrační porucha v dětství**

Jedná se o poměrně vzácnou poruchu, která se dříve v literatuře objevovala pod názvy infantilní demence, Hellerův syndrom nebo desintegrační psychóza. Poprvé byla popsána v roce 1908 (Heller T., 1908). Dle MKN-10 je pro ni charakteristické počáteční období zcela

normálního vývoje trvající minimálně do 2 let věku dítěte. Nejčastěji kolem třetího nebo čtvrtého roku života dochází k rychlé progresivní ztrátě dříve získaných dovedností, a to během 6-9 měsíců od nástupu prvních příznaků. Dle DSM-IV ztráta dovedností nastává před dosažením 10 let života dítěte. Oproti dětskému autismu je její nástup pozdější (průměrný věk začátku je 3,76 roku), převažuje akutní začátek nad plíživým a až v 50% lze identifikovat potenciální precipitační faktory (epileptický záchvat, horečka, očkování, akutní gastroenteritida) (Hrdlička M. a Dudová I., 2015) Opakovaně je popisována také spojitost s nějakou psychologickou událostí v životě dítěte (Kurita H. et al., 1992; Volkmar F.R. a Cohen D.J., 1989). Význam takových událostí ale zůstává značně nejasný, vzhledem k faktu, že jsou v dětském věku poměrně časté (Mouridsen S.E., 2003). Regrese se u desintegrační poruchy v dětství netýká jen jazyka, sociability, adaptačního chování a hry, ale i motorických schopností, sebepéče, kontinence moči a stolice a kognitivních funkcí (Mouridsen S.E. et al., 1999). Takto rozsáhlé globální změny u regrese v rámci dětského autismu nejsou pozorovány.

U dětí s touto poruchou se častěji než u autismu vyskytuje epilepsie (77% vs. 33%) i abnormity na EEG (54% vs. 19%). Mentální retardace u dětí s desintegrační poruchou bývá hlubší a často dosahuje hodnot těžké až hluboké mentální retardace (průměrné IQ je 34 oproti 58,5 u DA), více vyjádřena bývá i agresivita, naopak méně častá bývá repetitivní hra (Hrdlička M. a Dudová I., 2015).

### **Hyperaktivní porucha sdružená s mentální retardací a stereotypními pohyby**

Tato nejasně definovaná porucha v sobě podle MKN-10 zahrnuje hyperaktivní syndrom nereagující na stimulancia, mentální retardaci s IQ nižším než 50 a stereotypní pohyby a/nebo sebepoškozování. V adolescenci hyperaktivita přechází do hypoaktivity. Sociální narušení typické pro jiné pervazivní vývojové poruchy se zde nevyskytuje. Americké klasifikační

systemy předcházející DSM-5 tuto poruchu neuznávaly, a nebyla zařazena ani do současné definice Poruchy autistického spektra dle DSM-5.

### **Rettův syndrom**

Jedná se o vzácnou geneticky definovanou poruchu vázanou na X-chromosom vyskytující se výlučně u žen, která byla poprvé popsána v roce 1965. Mutace genu Xq28 je příčinou tvorby abnormálního proteinu MeCP2, což vede ke změně regulace genové exprese.

Po období normálního či téměř normálního časného vývoje dochází nejčastěji mezi 6-18 měsíci věku ke ztrátě řeči (v případě, že ji už dítě používalo) i manuálních dovedností (ztráta schopnosti používat účelně ruku) a ke zpomalení růstu hlavy. Typické jsou krouživé, svíravé či tleskové pohyby rukou, připomínající pohyby při mytí rukou. Může se vyskytnout nepravidelné dýchání, především v bdělém stavu, zahrnující epizody hyperventilace, apnoe a zadržování dechu. Později se vyvíjí skolióza nebo kyfoskolióza. Téměř u všech pacientek se na EEG objevují epileptické grafoelementy a u 75% z nich dochází k rozvoji epilepsie.

Vývoj poruchy se v literatuře rozděluje podle věku a symptomatiky do čtyř stádií:

- 1) stadium časně stagnace (6 – 18 měsíců)
- 2) rychlá vývojová regrese (12 – 24 měsíců, většinou trvá 13-19 měsíců)
- 3) pseudostacionární stadium (3 – 4 roky, může přetrvávat i mnoho let až desetiletí)
- 4) stadium pozdní motorické degenerace (školní věk či časná adolescence)

Sociální zájmy a schopnosti se postupně ztrácejí a dochází k těžkému mentálnímu postižení. Klinický obraz i prognóza bývá horší než u dětského autismu. V posledním,

čtvrtém stadiu se pacientky stávají invalidními, někdy i imobilními (Hrdlička M. a Dudová I., 2015). Genetické testování je v současné době dostupné.

### **1.6. Prognóza a terapie**

Jak již bylo zmíněno výše, prognóza Rettova syndromu a jiné desintegrační poruchy v dětství je velmi nepříznivá. U ostatních pervazivních vývojových poruch (dětského a atypického autismu a Aspergerova syndromu) prognóza závisí na mnoha faktorech. Symptomatologie dětského autismu bývá nejvýraznější mezi třetím a pátým rokem života. Děti s menším handicapem získávají určité komunikační a sociální dovednosti během školní docházky (Koenig K. et al., 2000). V adolescenci můžeme pozorovat jak zhoršení behaviorálních projevů, tak zlepšení symptomatiky (Rutter M., 1970). Výrazné potíže v různých sociálních situacích však přetrvávají i u velmi dobře fungujících jedinců (Volkmar F.R. a Cohen B.J., 1988). Trvale závislé na rodině nebo instituci zůstávají asi dvě třetiny dospělých osob s autismem. Autističtí pacienti bývají kvůli své špatné komunikaci a porozumění sociálním situacím, ale i posunutému vnímání bolesti obtížnými a těžce ošetřitelnými pacienty v běžné somatické medicíně, a může u nich dojít k zanedbání různých zdravotních problémů.

Průběh a prognóza osob s Aspergerovým syndromem jsou více sledovány až v posledních letech. Ještě před nedávnem byl Aspergerův syndrom průměrně diagnostikován v 11 letech dítěte (Howlin P. a Moore A., 1997), navíc mnoho jedinců s touto poruchou unikalo a uniká správné diagnostice a potažmo i odpovídající péči mnohdy až do dospělosti (Klin A. a Volkmar F.R., 1997). Výsledkem tak často bývá, že děti s nepoznanou PAS bývají ve škole kvůli své odlišnosti vyloučeny z kolektivu či šikanovány, může se u nich rozvinout deprese i suicidální chování (Howlin P., 2000). U jedinců s Aspergerovým syndromem se



navíc ve zvýšené míře vyskytuje přidružená psychopatologie jako např. asociální, vznětlivé a rušivé chování či úzkostné prožívání, která může být pozitivně ovlivněna vhodným výchovným přístupem a prostředím (Tonge B.J. et al., 1999). U většiny osob s AS se symptomatika zlepšuje v průběhu času, ale potíže v rámci komunikačních dovedností, sociálního přizpůsobení a samostatného života přetrvávají do dospělosti (Woodbury-Smith M.R. a Volkmar F.R., 2009). Někteří lidé s AS vedou zcela samostatný život, najdou si práci, případně založí rodinu. Jejich okolí je často považuje za nepraktické, podivínské nebo introvertní. Naopak mnoho lidí s AS v běžném životě selhává, žijí doma s rodiči a nepracují (Thorová K., 2006).

Hlavní metodou k zmírňování jádrových příznaků autismu (narušení sociální interakce, porucha komunikace, stereotypní a opakující se vzorce chování, zájmů a aktivit) zůstávají nadále speciálně pedagogické a behaviorální intervence (Schopler E. a Mesibov G.B., 1997; Schopler E. et al., 1998). Intervenční metody dělíme na ty, které jsou zaměřené na rozvoj dovedností osoby s autismem (strukturované učení, nácviky komunikace a sociálních dovedností), a na intervence zaměřené na problémové chování (aplikovaná behaviorální analýza). Intervenci je třeba přizpůsobit rodinné situaci, osobnostním charakteristikám a speciálně terapeutickým potřebám autistického jedince (Hrdlička M. a Komárek V., 2004). I u Aspergerova syndromu jsou terapeuticky nejúčinnější behaviorální a edukační intervence zaměřené na získávání sociálních dovedností, redukci maladaptivních vzorců chování a učení se efektivnější komunikaci.

Psychofarmaka se používají doplňkově v rámci ovlivňování některých problémových symptomů. Uplatňuje se zde tzv. pravidlo syndromologického ovlivňování (Hrdlička M. a Dudová I., 2014). Za příznakové okruhy vhodné k farmakologické intervenci se považuje 1) agresivita, zvýšená iritabilita a sebepoškozování; 2) stereotypní a repetitivní chování,

obsedantní syndrom a nadměrné rituály; 3) poruchy spánku; 4) hyperkinetický syndrom a impulzivita.

V literatuře se objevují četné údaje o možné úzdavě z PAS. Ve svém review z r. 2008 Heltová popisuje možnost úzdravy u 3-25% dětí s PAS (Helt M., 2008). Úzdavou se zde rozumí zmírnění autistické symptomatiky natolik, že daný jedinec již nenaplní diagnostická kritéria pro PAS a zároveň dosáhne normální úrovně kognitivních, adaptivních a sociálních schopností. Mezi hlavní prediktory možné úzdravy se uvádí normální intelektový potenciál, dobrá úroveň receptivní složky řeči, schopnost verbální i motorické nápodoby a normální motorický vývoj. Tíže autistické psychopatologie není sama o sobě určující. Současně se za pozitivní faktor považuje časně stanovená diagnóza s následnou časnou intervencí a diagnóza atypického autismu. Oproti tomu přítomnost záchvatového onemocnění, mentální retardace a syndromický autismus jsou považovány za prognosticky nepříznivé faktory.

## **2. Diagnostika poruch autistického spektra**

Stanovení diagnózy a míry závažnosti postižení pouze na základě klinického obrazu je málo přesné. Hraje zde roli, že se jedná o poruchy, se kterými lékaři a psychologové mimo specializovaná centra přichází do kontaktu spíše zřídka. Za standardní diagnostický proces se dnes považuje multidisciplinární vyšetření, které zohledňuje informace z mnohočetných zdrojů, jako je podrobná vývojová anamnéza, popis současného chování, zhodnocení kognitivních a jazykových schopností, pozorování dítěte v různých prostředích a vyšetření standardizovanými diagnostickými nástroji (Le Couteur A. et al., 2008).

### **2.1. Klinické vyšetření**

Při klinickém vyšetření se opíráme o pozorování dítěte a o kontakt s ním, klíčové jsou podrobné anamnestické údaje rodiny o nástupu příznaků a vývoji onemocnění, jakož i o celkovém psychomotorickém vývoji dítěte. Detailní vodítka poskytují kritéria MKN-10, a to především ve své verzi pro výzkum (MKN-10, 1996). Níže jsou uvedena diagnostická kritéria tří nejčastějších poruch autistického spektra. S ostatními poruchami, které náleží do širšího okruhu pervazivních vývojových poruch, se většina odborníků v běžné praxi nesetkává.

## **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, nebo 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 idiosynkratické 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:

- 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, nebo 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).

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 desinhibičnímu typu náklonnosti (F94.2), mentální retardaci (F70 - F72), s některou přidruženou poruchou emocí nebo chování, schizofrenií (F20-) s neobvykle časným vznikem a Rettově syndromu (F84.2).

### **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 (F 84.0).

### **Diagnostická kritéria MKN - 10 pro Aspergerův syndrom (F84.5)**

- 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.
- 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:
  - 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, nebo 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).
- C. U jedince se vyskytují neobvykle intenzivní, vymezené zájmy nebo omezené, opakující se a stereotypní vzorce chování, zájmů a aktivit (kriteria stejná jako pro autismus, avšak obvykle se nevyskytuje ani pohybový manýrismus, ani zájem o části předmětů nebo nefunkční prvky hraček).
- 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 desinhibované přichylnosti v dětství (F94.1 a F94.2).

## **2.2. Specifické diagnostické nástroje**

Autismus je považován některými autory za jednu z nejlépe validizovaných diagnóz v současné psychiatrii (Buitelaar J. et al., 1999). Pro přesnější hodnocení autistických projevů a následné sledování vývoje postižení existuje řada standardizovaných diagnostických nástrojů, které se již staly rutinní součástí vyšetřovacího a hodnotícího procesu (Rutter M. a Taylor E., 2002). Tyto nástroje samotné netvoří diagnózu, ale doplňují a zpřesňují podklady pro ni. Ústřední místo v diagnostice PAS tvoří dva nástroje označované za „zlatý standard“: ADI-R (Autism Diagnostic Interview – Revised) a ADOS-G (Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic). Tyto diagnostické nástroje jsou také v současnosti nejlépe standardizovanými testy pro diagnostiku PAS (De Bildt A. et al., 2004). Pro jejich používání je potřeba absolvovat specifický výcvik.

**ADI-R** (Lord C. et al., 1994) je velmi podrobné strukturované diagnostické interview s rodiči (nebo primárními pečovateli o dítě). Hlavním limitem metody je právě její závislost na osobě rodiče či pečovatele, ať už z důvodu jejich omezené spolupráce či nedostupnosti, ale i možné motivace autistickou symptomatiku dítěte v rámci rozhovoru zlehčovat či naopak agravovat. U dětí ve starším školním věku či u adolescentů, obzvláště pokud je v rodině přítomno více sourozenců, si rodiče často nevybavují některé podstatné detaily z chování dítěte v mladším věku a validita vyšetření je tím podstatně snížena. Optimální použití této metody je u dětí ve věku mezi 4-5 lety, teoreticky ji však lze aplikovat již od 18 měsíců mentálního věku dítěte. Dotazník obsahuje 111 položek a doba potřebná k jeho pořízení se pohybuje okolo 3 hodin. Interview je založeno na přesně definovaných otázkách: každá otázka má název, definici problému, přesné znění otázky a přesný pokyn, jak kódovat odpověď. V úvodu ADI-R je méně strukturovaná pasáž věnovaná anamnéze a současným důvodům znepokojení. Otázky 2 – 41 jsou zaměřeny na raný vývoj dítěte včetně vývoje řeči, položky 42 – 69 mapují sociální vývoj a hru, 70 – 85 zájmy a chování, 86 – 96 chování celkově. Oblasti deteriorace jsou zkoumány v otázkách 97 – 105, dotazům na speciální schopnosti jsou věnovány položky 106 – 111. Závěr je věnován celkovému zhodnocení. Široký záběr otázek pokrývá veškerou možnou symptomatiku přítomnou u pervazivních vývojových poruch, včetně jejich vzácných forem. Při vyhodnocování podle algoritmu pro v současnosti platný klasifikační systém MKN-10 se nepoužívají všechny otázky, ale jen 42 ze 111 položek. Celkové skóre se nestanovuje. Užívají se dílčí skóre pro 4 základní oblasti: 1) kvalitativní narušení vzájemné sociální interakce; 2) narušenou komunikaci (zde se rozlišuje celkové verbální a neverbální skóre); 3) repetitivní stereotypní vzorce chování a 4) abnormality zaznamenané před 36. měsícem věku (tzv. věkové kritérium).

Problém závislosti výsledků na spolehlivosti údajů ze strany primárního pečovatele odpadá u druhého nástroje "zlatého standardu", jímž je test **ADOS-G**, v literatuře častěji pod



zkratkou ADOS (Lord C. et al., 2000). Jedná se o strukturovanou diagnostickou observační škálu prováděnou přímo s vyšetřovaným subjektem. Role rodiče je zde okrajová a v indikovaných případech jeho přítomnost při vyšetření není nutná. Metoda je použitelná od úrovně 15 měsíců mentálního věku, a tím je i vhodným nástrojem pro časnou diagnostiku PAS (Beranová Š. a Hrdlička M., 2012). Podle věku pacienta a jeho řečových schopností se volí jeden ze čtyř modulů. Modul 1 se používá pro vyšetření dětí s preverbální úrovní řeči (slovní zásoba méně než 5 slov). Modul 2 je indikován u dětí s verbální schopností na úrovni užívání jednoduchých vět, ale s chyběním spontaneity a plynulosti řeči. Modul 3 je vhodný pro děti a adolescenty s plynulou a spontánní řečí a Modul 4 pro diagnostiku vysoce funkčních adolescentů a dospělých. Pacient během vyšetření testem ADOS plní řadu zadání přiměřených jeho věku a předpokládaným schopnostem (předpokládaná úroveň schopností vychází z široké vývojové normy). Úkoly byly autory testu definovány tak, aby byly relativně snadno zvládnutelné pro typicky se vyvíjejícího jedince; v případě přítomnosti autistické psychopatologie však nesnáze s úkoly přesně zobrazují specifický sociální a komunikační deficit (Dudová I. a Hrdlička M., 2012). Vyšetření trvá cca 30-90 minut dle použitého modulu a úrovně spolupráce vyšetřovaného. Užívají se dílčí skóre pro dvě základní oblasti (narušenou komunikaci a narušenou sociální interakci), jejichž součtem pak vzniká celkové skóre testu. Doplňkové je skóre hry, představivosti/tvořivosti, stereotypního chování a vyhraněných zájmů. Diagnóza stanovená pomocí testu ADOS neodpovídá přesně kritériím podle MKN-10, je nutno zjistit věk začátku autistické psychopatologie a míru závažnosti abnormalit v chování, hře a zájmech. Vyšetření by se mělo provádět ve speciálně upravené místnosti za přítomnosti dvou vyšetřujících. Doporučuje se současně pořizovat z vyšetření videozáznam.

Od roku 2012 je k dispozici i pětimodulová verze **ADOS-2**, ve které byl přidán modul Toddler pro děti ve věku 12-30 měsíců. Tato verze existuje i v českém překladu. Lze

nepochybně očekávat, že vývoj diagnostických metod pro PAS bude dále v budoucnu pokračovat (Dudová I., Hrdlička M., 2012).

Současný výzkum na poli diagnostiky autismu ukazuje, že optimální je kombinované užití ADI-R a ADOS, které vede k přesnějším výsledkům především v oblasti specifity (což ovšem neplatí u závažně mentálně retardovaných dětí). Oba nástroje vycházejí jako diagnosticky ekvivalentní, ikdyž některé studie mírně favorizují ADOS (Dudová I., Hrdlička M., 2012).

Z dalších, u nás používaných diagnostických nástrojů, nutno zmínit Childhood Autism Rating Scale - **CARS** (Schopler E. et al., 1988). Jedná se o poměrně starou a zejména v minulosti široce používanou jednoduchou observační škálu složenou z 15 položek. Každá položka hodnotí na stupnici od 1 do 4 frekvence a intenzitu konkrétní potenciálně autistické symptomatologie. Metoda je použitelná od 2 let věku, její administrace trvá maximálně hodinu. Hlavní nevýhodou je její malá spolehlivost (Sponheim E., 1996). K dispozici je dnes standardně též druhá edice této škály, **CARS2**, která rozšiřuje původní škálu o její modifikovanou podobu určenou k detekci méně nápadných autistických projevů v rámci celého autistického spektra, tedy především k identifikaci vysoce funkčního autismu a Aspergerova syndromu. Baterie CARS2 je navíc obohacena o rodičovský dotazník.

V případě rozporu mezi jednotlivými diagnostickými metodami se dává přednost tzv. nejlépe určené klinické diagnóze (Best estimate clinical diagnosis, **BECD**). Jedná se o konsenzuální diagnózu na základě klinických vyšetření a zhodnocení, která byla provedena alespoň dvěma zkušenými specialisty na PAS (Kim S.H. a Lord C., 2012).

### **2.3. Experimentální metody s využitím nových technologií**

Zatímco výše zmíněné diagnostické metody jsou klinické, observační, kvalitativní a do určité míry též subjektivní, s exponenciálně narůstajícím objemem výzkumu na poli PAS roste též touha po metodách přímých, objektivních a kvantitativních. Jejich uplatnění v diagnostice PAS zatím nepřekročilo práh výzkumu a je otázka, zda se některá z těchto metod do budoucna standardně uplatní v diagnostice PAS. Jak shrnuje Bölte S. et al., 2016, výzkum využití technologií k časné diagnostice PAS v posledních dvou desetiletích narůstá, jejich aplikace do běžné praxe je ale značně limitovaná. Mezi nejčastěji zkoumanými metodami se objevuje elektroencefalogram, evokované potenciály, magnetická rezonance a eye tracking. Cílem výzkumu těchto metod je (zatím neúspěšné) nalezení biologického markeru PAS, který by mohl být současně i potenciálním klíčem ke specifické léčbě těchto poruch.

### **3. Časná diagnostika a screening PAS**

#### **3.1. Časná diagnostika a symptomatologie PAS**

Většina rodičů dětí s později diagnostikovaným dětským autismem vnímá odlišnosti v jejich vývoji již v průběhu prvních dvou let života (Baghdadli A. et al., 2003; De Giacomo A. a Fombonne E., 1998), a to v průměru kolem 19 měsíců života dítěte. Před prvním rokem života dítěte popisuje určité abnormality ve vývoji 30% rodičů, do dvou let 80% rodičů (De Giacomo A. a Fombonne E., 1998). Jen 3,6% rodičů vidí vývoj v prvních třech letech dítěte s DA jako zcela v normě (Baghdadli A. et al., 2003). Je proto zarážející, že diagnóza dětského autismu bývá jen zřídka stanovena před čtvrtým rokem života dítěte, v průměru dokonce až mezi pátým a šestým rokem (Shattuck P.T. et al., 2009), diagnóza méně závažných forem PAS ještě později. Přitom právě časná diagnostika, následovaná vhodně zvolenou, intenzivní časnou intervencí, může být klíčem k redukci symptomatiky autismu a podstatnému zlepšení prognózy dítěte.

Několikaleté zpoždění mezi přítomností prvních symptomů a stanovením diagnózy může mít různé důvody. Rodiče, obzvláště jedná-li se o jejich první či jediné dítě, mají málokdy detailní znalost o normálním vývoji dítěte, z pochopitelných důvodů se často nechají uklidnit svým okolím. I pro odborníka, nejčastěji praktického dětského lékaře, nemusejí mít často jen drobné odlišnosti od normálního vývoje, či přítomnost pouze některých zvláštností, dostatečný význam pro podezření na pervazivní vývojovou poruchu. Ve studii de Giacoma a Fombonna rodiče znepokojení vývojem potomka poprvé vyhledali odborníka průměrně v jeho 24,1 měsících. Nejčastějším důvodem byl opožděný vývoj řeči, zvláštnosti v sociálně-emočních interakcích, jiné zdravotní problémy a opoždění ve vývojových milnících (sed, první kroky, první slova). Odbornou pomoc vyhledaly dříve rodiny se starším sourozencem,

rodiče dětí s komorbidní mentální retardací, jinými zdravotními problémy a celkovým opožděním vývoje (de Giacomo A. a Fombonne E., 1998).

### **Časná symptomatologie autismu**

Většina diagnostických metod je určena pro diagnostiku dětí starších 2 let, trpí-li navíc dítě komorbidní mentální retardací, je stanovení diagnózy před 4. rokem velmi obtížné. Ačkoli dosud nebyl identifikován žádný specifický biologický marker autismu, byly u dětí s později diagnostikovaným autismem v prvních letech života popsány mnohé charakteristické behaviorální příznaky.

První metodou objektivně popisující odlišnosti v jejich chování a vývoji byla **analýza domácích videí**. I přes její velkou náročnost a řadu nevýhod, zejména díky obrovské variabilitě v obsahu, délce a kvalitě záznamů, přinesla analýza domácích videí množství významných poznatků. Z výsledků jednotlivých studií vyplývá, že v období kolem 12 měsíců věku děti s PAS oproti zdravým kontrolám méně často reagují na oslovení jménem, řidší je spontánní pohled a úsměv věnovaný rodiči, po prvním roce se projevuje opoždění vývoje řeči a vokalizace, mohou být přítomny repetitivní známky v chování (Adrien J.L. et al., 1993; Baranek G.T., 1999; Lösche G., 1990; Maestro S. et al., 2005; Osterling J.A. et al., 2002; Palomo R. et al, 2006).

Revoluční význam ve výzkumu časně symptomatologie autismu znamenaly **prospektivní studie vysoce rizikových sourozenců dětí s již diagnostikovanou poruchou autistického spektra**. Vzhledem k vysoké heritabilitě PAS mají tito sourozenci riziko postižení PAS asi 9% (Szatmari P. et al., 1998), jejich riziko je tedy podstatně vyšší než riziko obecné populace. Z těchto studií vyplývá, že vývoj a projevy chování rizikových sourozenců později diagnostikovaných s PAS vykazují signifikantní odlišnosti od vývoje a chování

zdravých kontrol i dětí s komunikačními či jinými vývojovými deficity v období mezi 12.-18. měsícem věku (Zweigenbaum L. et al., 2009). U dětí s pozdějším nástupem příznaků jsou symptomy PAS evidentní mezi 18.-24. měsícem (Bryson S.E. et al., 2007; Landa R.J. et al., 2007; Wetherby A.M. et al., 2004). Narušení se objevuje v jedné nebo více následujících oblastech:

1) oblast sociální interakce a komunikace – vyskytují se zvláštnosti v očním kontaktu, neschopnost rozvolnění pozornosti při přítomnosti dvou rovnocenných stimulů, snížená orientace na jméno, méně používaný sociální úsměv, snížená reaktivita a zájem, snížená exprese pozitivního afektu, narušená sdílená pozornost (Bryson S.E. et al., 2007; Landa R.J. et al., 2007; Sullivan M. et al., 2007; Wetherby A.M. et al., 2004; Zwaigenbaum L. et al., 2005).

2) hra – opožděná imitace (Zwaigenbaum L. et al., 2005), omezená hra s hračkami (Landa R.J. et al., 2007; Wetherby A.M. et al., 2004), repetitivní užívání hraček (Bryson S.E. et al., 2007; Ozonoff S. et al., 2008a; Wetherby A.M. et al., 2004; Zwaigenbaum L. et al., 2005).

3) řeč – opožděné žvatlání, opožděný a omezený receptivní i expresivní jazyk, omezené porozumění gestům a jejich minimální užití (Bryson S.E. et al., 2007; Gamliel I. et al., 2007; Wetherby A.M. et al., 2004).

4) sensorická – zvláštnosti ve sledování, fixace na neživé objekty a jejich protrahované pozorování (Bryson S.E. et al., 2007; Zwaigenbaum L. et al., 2005), auditivní hyporeaktivita či hyperreaktivita.

5) motorická – hypoaktivita (Zwaigenbaum L. et al., 2005), opožděná jemná a hrubá motorika (Landa R.J. et al., 2007), manýrování (Wetherby A.M. et al., 2004).

6) vývoj kognitivních funkcí – delší čas k osvojení si nových dovedností (Bryson S.E. et al., 2007; Landa R.J. et al., 2007; Zwaigenbaum L. et al., 2005).

Přehled časně symptomatologie autismu viz. tabulka č. 3.

**Tab. 3: Časná symptomatologie autismu**

<b>Oblast</b>	<b>Deficity či abnormity</b>
<b>Sociální komunikace</b>	Přímý pohled, sledování. Sdílená pozornost.  Afekt a jeho regulace (méně pozitivního a více negativního afektu). Sociální úsměv. Zájem o sociální interakci a sdílené potěšení. Orientace na jméno. Gesta (ukazování). Koordinace různých druhů komunikace (pohled, výraz, gesta, vokalizace)
<b>Hra</b>	Méně imitace. Zvýšená manipulace a explorace neživých předmětů. Repetitivní hra.
<b>Řeč, kognitivní schopnosti</b>	Kognitivní vývoj. Žvatlání. Expresivní i receptivní řeč, zvláštní první slova, jejich repetitivní užívání. Zvláštní tón hlasu.
<b>Regrese</b>	Ztráta schopností v oblasti řečové či sociálně-emoční.
<b>Senzorická oblast</b>	Zvláštní pohled, fixace pohledem na neživých předmětech a např. světlech, a jejich zvláštní explorace. Snížená či zvýšená reaktivita na zvuky a ostatní formy senzorické stimulace.
<b>Motorická oblast</b>	Hypoaktivita, opoždění jemné i hrubé motoriky. Repetitivní a jinak zvláštní pohyby, manýrování.
<b>Další</b>	Zvláštnosti v regulačních funkcích – spánek, příjem potravy, pozornost.

Upraveno podle Zwaigenbaum L., 2009.

Z popisu výsledků jednotlivých studií vyplývá obrovská heterogenita v prezentaci časných behaviorálních známek PAS. Zatímco některé děti s PAS již v období kolem půl roku života vykazují sníženou reaktivitu na sociální stimuly, u jiných se jako první symptom objeví opožděný vývoj řeči, zatímco zhruba u třetiny dětí se autistická symptomatologie manifestuje až po období zdánlivě normálního vývoje autistickým regresem se ztrátou nabytých schopností nejčastěji mezi 14. – 24. měsícem věku (Ozonoff S. et al., 2005). Za nejvýznamnější markery možného vývoje PAS Lonnie Zweigenbaum ve svém review z roku 2015 považuje narušení sociální interakce a komunikace a zvláštní manipulaci s předměty mezi 12-24 měsíci. Mezi nejsignifikantnější příznaky zde uvádí zejména sníženou schopnost reagovat na oslovení jménem, sníženou pozornost, kterou dítě věnuje sociálním stimulům a snížené použití sdílené pozornosti a gest. Repetitivní manipulace s předměty, jako jejich točení, řazení, roztáčení a protrahovaná explorace se též ukazuje jako jeden ze signifikantních behaviorálních projevů již od 12 měsíců věku. Zvláštní pohyby těla, manýrování rukama a nápadná chůze se většinou objevují až kolem 2 let života. Jasně známky svědčící pro vývoj PAS před 12 měsícem věku dítěte nebyly zatím přesvědčivě identifikovány.

V klinické praxi pomáhá časné příznaky autismu odhalit pět varovných příznaků, které byly přijaté na základě konsenzu odborníků (Filipek P.A. et al., 2000):

1. Není přítomno žvatlání nebo broukání u dítěte ve věku 12 měsíců.
2. Nepoužívání gest (ukazování, mávání) u dítěte ve věku 12 měsíců.
3. Dítě neříká jednotlivá slova ve věku 16 měsíců.
4. Dítě spontánně neříká dvojslovná spojení (nebo dítě pouze opakuje, co mu někdo říká) ve věku 24 měsíců.
5. Došlo ke ztrátě řeči nebo sociálních dovedností v jakémkoliv věku dítěte.



### 3.2. Časný screening autismu

Poznatky o časně symptomatologii autismu vedly celosvětově ke vzniku řady screeningových nástrojů určených k identifikaci potenciálních osob s PAS v obecné populaci.

Společným problémem screeningových metod určených k detekci PAS, jejichž vývoji bylo v posledních 20 letech věnováno mimořádné úsilí, je dosud i přes jejich velmi dobrou specifitu nízká senzitivita pro PAS, jinými slovy velké množství dětí s později diagnostikovanou PAS zůstává screeningem nerozpoznáno. V současné době se uplatňují 2 modely časně detekce PAS. Prvním je systematický celopopulační screening (tzv. first-level screening), kdy se pro autismus specifický screeningový nástroj použije celoplošně v určitém věku dítěte (např. 14, 18 či 24 měsíců) v rámci pravidelné pediatrické prohlídky. Tento typ screeningu doporučuje American Academy of Pediatrics (Johnson C.P. et al., 2007). Druhým modelem je aplikace dvoufázového screeningu, kdy se pro autismus specifický screeningový nástroj použije pouze u dětí, které v rámci běžné prohlídky vykazují určité vývojové abnormality a potenciálně autistické symptomy (tzv. second-level screening), obhajovaný American Academy of Neurology a Child Neurology Society (Filipek P. et al., 2000). Přehled nejvýznamnějších screeningových metod a jejich základních charakteristik nabízí tabulky 4 a 5.

**Tab. 4: Level 1 – screeningové metody použité u obecné populace**

Screeningová metoda (hlavní autor)	Zkratka	Čas administrace (min.)	Věk dítěte (měs.)	Hodnotící osoba	Počet položek	Senzitivita	Specificita
Checklist for Autism in Toddlers (Baron-Cohen S. et al., 1992, 1996)	CHAT	5-10	18	rodič + klinický pracovník	9+5	0,18-0,38	0,98-1,0
Social Communication Questionnaire (Berument S.K. et al., 1999)	SCQ	15-20	36-82	rodič	40	0,74	0,54
Modified-Checklist for Autism in Toddlers (Robins D.L. et al., 2001)	M-CHAT	5-10	18-30	rodič	23	0,87	0,99
Quantitative-Checklist for Autism in Toddlers (Allison C. et al., 2008)	Q-CHAT	5	16-30	rodič	25	-	-
Communication and Social Behaviour Scale-Infant Toddler Checklist (Wetherby A.M. et al., 2008)	CSBS-DP-ITC	5-10	16-30	rodič	24	-	-
Early Screening of Autistic Traits Questionnaire (Swinkels S.H. et al., 2006)	ESAT	10	14-15	rodič + vyškolený pracovník	14	-	-
First Year Inventory (Reznick J.S. et al., 2007)	FYI	10	12	rodič	59	-	-
Checklist for Early Signs of Developmental Disorders (Dereu M. et al., 2010)	CESDD	-	3-39	zaměstnanec dětského centra	12	0,8	0,94
Autism Observation Scale for Infants (Bryson S.E. et al.,	AOSI	10	6,12,18	klinický pracovník	18	0,84	0,98

2008)							
Young Autism and other developmental disorders Checkup Tool (Honda H. et al, 2009)	YACHT	10	18	klinický pracovník	18	0,82	0,86
The Social Attention and Communication Study (Barbaro J. et al., 2010)	SACS	5	8, 12, 18, 24	klinický pracovník	15	0,83	0,99
Joint Attention-Observation Schedule (Nygreen G. et al., 2012)	JA-OBS	5-10	20-48	dětská sestra	5	0,86	-

Adaptováno podle García-Primo P., 2014.

**Tab. 5: Level 2 – screeningové metody použité u rizikové populace s potvrzeným opožděným vývojem a potenciálními autistickými symptomy**

Screeningová metoda (hlavní autor)	Zkratka	Čas administrace (min.)	Věk dítěte (měs.)	Hodnotící osoba	Počet položek	Senzitivita	Specificita
Developmental Behaviour Checklist-primary care version (Gray K.M. et al., 2005)	DBC-ES	5-10	18-48	rodič	96	0,83	0,48
Screening Tool for Autism in Toddlers and Young Children (Stone W.L. et al., 2000)	STAT	20	24-35	vyškolený pracovník	12	0,83	0,86
Screening for infants with developmental deficits and/or autism (Persson B. et al., 2006)	SEEK	30-40	8	rodič + klinický pracovník	9 + 28	-	-
Pervasive Developmental Disorders Rating Scale (Eaves R.C. a Milner B., 1993)	PDDRS	60	>12	rodič	51	-	-
Autistic Behavioural Indicators Instrument (Ward-King J. et al., 2010)	ABII	30	24-72	klinický pracovník	18	-	-
Autism Behaviour Checklist (Krug D.A. et al., 1980)	ABC	15	>36	rodič	57	0,58	0,76
Autism Detection in Early Childhood (Young R.L., 2007)	ADEC	12	12	rodič nebo dětská sestra	16	0,79-0,94	0,88-1,00
Baby and Infant Screen for Children with Autism Traits (Matson J.L. et al., 2009, 2010)	BISCUIT	15	17-37	rodič	42	0,84	0,86

Three-item direct observation screen test (Oner P. et al., 2014)	TIDOS	5	18-60	klinický pracovník	3	0,95	0,85
--	-------	---	-------	--------------------	---	------	------

Adaptováno podle García-Primo P., 2014.

### 3.3. Nejvýznamnější screeningové nástroje

#### CHAT

První metodou, na niž jako dosud na jedinou navázalo i dostatečně dlouhé sledování pozitivně i negativně testovaných, je Checklist for Autism in Toddlers (CHAT), vytvořený Baronem-Cohenem na začátku 90. let, určený k prospektivní identifikaci autismu v 18 měsících věku. Devítibodový rodičovský dotazník, doplněný pěti body sloužícími k přímé observaci posuzovatelem, kterým je nejčastěji klinický pracovník, se zaměřuje zejména na sdílenou pozornost a hru „jakoby“. Efektivita metody byla nejprve testována na vzorku 41 osmnáctiměsíčních mladších sourozenců dětí s diagnostikovanou PAS (Baron-Cohen S. et al., 1992). Všechny 4 děti, u nichž bylo 5 klíčových bodů screeningu pozitivních, byly na rozdíl od kontrol ve 30 měsících diagnostikovány s autismem. Slibné výsledky vedly o několik let později k testování 16235 osmnáctiměsíčních dětí z obecné populace (Baird G. et al., 2000). Za účelem minimalizace počtu falešně pozitivních případů byl screening aplikován dvoufázově, tzn. pozitivní případy byly po měsíci readministrovány telefonicky. V průběhu dalšího sledování byly děti znovu testovány ve věku 3 a 5 let s použitím Checklist for Referral a the Pervasive Developmental Disorders Questionnaire. Celá populace byla opětovně zkoumána ve věku 7 let za využití rozmanitých dokumentačních zdrojů (klinická vyšetření, lékařské, školní a sociální záznamy), aby bylo možné stanovit parametry testu CHAT. Podle počtu a typu položek s pozitivním výsledkem pro potenciální diagnózu PAS byly děti rozděleny do skupiny s vysokým (38 dětí) a středním rizikem (369 dětí). S ohledem na

omezené finanční zdroje autoři znovu vyšetřovali pouze polovinu dětí se středním rizikem. V rámci studie bylo testem CHAT v 18 měsících věku správně identifikováno 19 z celkového počtu 50 dětí s PAS ve zkoumané populaci. Senzitivita metody byla stanovena na 0,38 a specifická na 0,98. Dvoufázová aplikace screeningu zvýšila pozitivní prediktivní hodnotu na 0,75, ale došlo k redukci senzitivity na 0,21, ikdyž specifická se tak dostala blízko 100%. Autoři se domnívají, že důvodem vysokého počtu falešně negativních výsledků testu byla jednak nejasná formulace některých otázek, které rozlišovaly, zda dítě dané chování předvádí buď „někdy“ anebo „zřídka“, což mohlo být zavádějící. Rovněž zaměření na způsob ukazování dítěte může být pro posuzovatele příliš komplikované. V neposlední řadě test CHAT opomíjí možnost pozdějšího nástupu autistické symptomatiky, tak jak to můžeme vidět u atypického autismu. Rovněž děti s regresivní formou nástupu autismu, kdy se typická symptomatologie objevuje až mezi 2. a 3. rokem věku, pravděpodobně v testu dosáhly negativních výsledků.

## **M-CHAT**

V roce 2001 vytvořil tým Diany Robins (Robins D.L. et al., 2001) upravenou verzi metody CHAT, M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers). Jedná se o rodičovský dotazník složený z 23 otázek, prvních 9 otázek vychází z původního nástroje CHAT. Dotazník navíc obsahuje položky zaměřené na další charakteristické známky autismu v oblasti sociální komunikace (např. odpověď na jméno, napodobování), repetitivního chování (manýrování prstů) a sensorických abnormalit (hypersenzitivita na hluk). Cut-off skóre bylo stanoveno na 2 pozitivní skórování ve dvou z osmi „kritických položek“ či na 3 pozitivní skórování v jakékoli položce. U všech pozitivně skórujících následovala readministrace dotazníku formou telefonického interview s primárním pečovatelem (M-CHAT/F). V prvotní studii (Robins D.L. et al., 2001) bylo testováno 1122 dětí z obecné

populace a 171 dětí s podezřením na PAS či jinou vývojovou abnormitu ve věku 18 a následně 24 měsíců. Z 58 dětí, které vyšly pozitivně jak z dotazníku, tak z následného telefonického rozhovoru, byla u 39 diagnostikována PAS, zbylých 19 dětí bylo diagnostikováno s opožděním řeči či opožděním psychomotorického vývoje. Z 39 dětí s diagnostikovanou PAS byly ovšem jen 3 ze souboru obecné populace. Šest klíčových položek pro odlišení PAS bylo zaměřeno na sdílenou pozornost (ukazování), sociální komunikaci (zájem o vrstevníky, nápodoba) a odpověď na jméno. Senzitivita, specificita, pozitivní i negativní prediktivní hodnota metody M-CHAT byla pro různé kombinace otázek v této studii, v níž byl podíl případů s PAS ze skupiny obecné populace minimální, vysoká (senzitivita 0,87–0,97, specificita 0,95–0,99, pozitivní prediktivní hodnota 0,36–0,80, negativní prediktivní hodnota 0,99). V podobně koncipované studii (Kleinman J.M. et al., 2008) bylo testováno 3309 dětí z obecné populace ve věku 16-30 měsíců a 484 stejně starých dětí se suspektně abnormálním vývojem. Pozitivní prediktivní hodnota samotného testu M-CHAT byla 0,36, zatímco testu následovaném telefonickým interview 0,74. I v této studii byl počet dětí diagnostikovaných s PAS ze vzorku obecné populace nízký.

Další studie se již zaměřovaly převážně na screening PAS v obecné populaci. Ve studii Chlebowské (Chlebowski C. et al., 2013) bylo testováno 18989 dětí ve věku mezi 18 a 24 měsíci během běžných pediatrických prohlídek. Děti, které byly označeny jako se zvýšeným rizikem pro PAS, nebo u kterých již byla diagnóza PAS stanovena, rovněž jako děti se závažným sensorickým a/nebo motorickým postižením, byly ze studie vyloučeny. V případě pozitivního screeningu bylo provedeno telefonické interview. Při konfirmaci positivity i po telefonickém interview bylo rodině nabídnuto podrobné diagnostické zhodnocení (zahrnující metodu ADOS, u některých též ADI-R, zhodnocení kognitivních a adaptivních schopností). Screening ve zkoumané populaci byl pozitivní u 9,1% respondentů, po administraci telefonického interview se jejich počet zredukoval na 1,4% (tj. 272 dětí).

Diagnostické zhodnocení bylo realizováno u 165 dětí z tohoto počtu 272 dětí a u dalších 6 dětí, u nichž byla pozitivita M-CHAT natolik vysoká, že interview nebylo realizováno ( $\geq 7$  bodů). Z těchto 171 dětí byla diagnóza PAS stanovena u 92 dětí, u dalších 60 byla stanovena jiná diagnóza – nejčastěji opožděný psychomotorický vývoj a porucha vývoje řeči. Jen 4 z těchto dětí byly označeny za děti s normálním vývojem. Pozitivní prediktivní hodnota testu (PPV) byla stanovena na 0,54 pro PAS. Pokud by se do PPV zahrnuły kromě PAS i další diagnózy související s jakýmkoli vývojovým opožděním, byla by PPV pro tuto populaci 0,98. Dalších 36 dětí z původního souboru bylo vyšetřeno jako potenciálně falešně negativní případy, tedy případy, které sice nebyly identifikovány testem M-CHAT, ale byly označeny jako rizikové pediatrem. Z nich 6 dětí získalo diagnózu PAS, dalších 18 dětí jinou psychiatrickou diagnózu, u 9 byl stanoven opožděný psychomotorický vývoj a 3 byly označeny za normálně se vyvíjející. Metody použité ve studii neumožňují kalkulaci specificity a senzitivity, stejně jako negativní prediktivní hodnoty. Celkový počet dětí se správně identifikovanou PAS v této studii byl 0,48% ve 20 měsících věku, což je významně nižší číslo, než jaké odpovídá prevalenci PAS v obecné populaci. Nízký počet případů s PAS v dané studii souvisí pravděpodobně s tím, že ze studie byly již primárně vyřazeny děti, u kterých bylo rodičem nebo pediatrem identifikováno zvýšené riziko pro PAS či stanovena diagnóza PAS, zároveň 40% dětí s pozitivním screeningem neabsolvovalo diagnostické zhodnocení. Autoři s ohledem na výsledky studie navrhli úpravu skórovacího systému, kdy doporučují nebrat ohled na tzv. kritické položky, ale za pozitivní výsledek testu považovat takový, kdy dítě dosáhne positivity ve  $\geq 3$  jakýchkoli položkách. Současně autoři zmiňují důležitý poznatek, a to že 82,2 % dětí s pozitivitou v  $\geq 7$  položkách mají nadále pozitivní screening i při administraci telefonického interview a navrhují, že telefonické interview u vysoce pozitivního screeningu není nezbytné.



Ve studii Millerové (Miller J.S. et al., 2011) bylo testováno 796 dětí ve věku 14-30 měsíců za použití testu M-CHAT a Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile-Infant-Toddler Checklist, CSBS-DP-ITC (Wetherby A.M. et al., 2008). V případě positivity v jednom z testů bylo nabídnuto diagnostické zhodnocení za použití metody ADOS, the Mullen Scale of Early Learning a the Vineland Adaptive Behavior Scale. Ze zkoumaného vzorku dětí vykazovalo testovou pozitivitu alespoň v jednom testu 24% dětí, po administraci telefonického interview zůstalo pozitivních celkem 6%, tj. 47 dětí. Konečným diagnostickým zhodnocením prošlo 30 dětí, z nichž 13 bylo potenciálně autistických, 16 mělo opožděný vývoj a jedno bylo označeno jako normálně se vyvíjející. Z 13 dětí označených jako PAS musely být 3 vyloučeny, protože u nich diagnóza PAS již byla stanovena před absolvováním studie. PPV pro kombinované použití ITC a M-CHAT s telefonickým interview byla 0,32. Jako hlavní přínos studie autoři uvádějí, že díky použitému screeningu se podařilo identifikovat 60% dětí s PAS předtím, než jejich rodiče vyjádřili pochybnosti stran jejich vývoje a 50% dětí s PAS předtím, než autistickou symptomatiku identifikoval pediatr. Pouze u 20% dětí s PAS stanovenou díky účasti ve studii měli podezření na tuto diagnózu jak rodiče, tak dětský lékař.

Test M-CHAT byl použit v řadě dalších screeningových studiích aplikovaných na obecné populace různých zemích (Japonsko – Inada N. et al., 2011, Kamio Y. et al., 2014, Švédsko – Nygren G. et al., 2012, Španělsko – Canal-Bedia R. et al., 2011). Detailní parametry některých studií, u kterých je lze z publikovaných výsledků kalkulovat, jsou uvedeny v přehledné tabulce č. 6.

### **M-CHAT-R/F**

M-CHAT-R/F (Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised With Followup) je upravená verze testu M-CHAT (Robins D.L. et al., 2014). Jedná se o dvoufázový

screeningový proces, který se skládá z rodičovského dotazníku o 20 položkách a z telefonického interview. Výsledné skóre je založeno na celkovém počtu pozitivních položek z rodičovského dotazníku a/nebo telefonického interview. Kritické položky již nejsou specifikovány. Oproti původní variantě testu M-CHAT jsou odstraněny položky, které vykazovaly nejnižší predikci PAS. Položky jsou jinak seřazeny, jazyk je zjednodušen tak, aby se zlepšilo porozumění jednotlivým otázkám, a jsou uvedeny příklady chování pro lepší pochopení otázek. Tým Diany Robins použil upravenou verzi screeningu u populace 16115 dětí ve věku 16-31 měsíců, které byly testovány během pravidelných pediatrických prohlídek v 18 nebo 24 měsících. Děti, které skórovaly pozitivně v testu i telefonickém interview a děti, které byly pediatrem označeny jako rizikové, podstoupily diagnostické zhodnocení zahrnující metodu ADOS, Childhood Autism Rating Scale-2 (CARS-2) a Toddler Autism Symptom Interview. 7,2% dětí mělo pozitivní rodičovský screening, po absolvování telefonického interview zůstávalo v úrovni pozitivního screeningu celkem 2,2% dětí ze souboru (30% dětí z původně pozitivního rodičovského screeningu). Z celkového počtu 348 dětí s pozitivním screeningem diagnostiku absolvovalo 221 dětí. 47,5% z těchto dětí obdrželo diagnózu PAS, 35,7% „jiné opoždění“ (bez bližší specifikace) a 11,3% vývojové opoždění neodpovídající konkrétní diagnóze. 4,5% pozitivně screenovaných dětí mělo normální vývoj. Autoři uvádějí souhrnnou PPV pro všechny diagnózy 0,946. Soubor 375 dětí, které měly převážně pozitivní rodičovský screening, ale negativní telefonické interview, byl testován druhým screeningovým nástrojem, který se řadí mezi tzv. metody dvoufázového screeningu („2<sup>nd</sup> level screeners“) – Screening Tool for Autism in Toddlers and Young Children (STAT) – dvacetiminutový test zaměřený zejména na komunikaci a herní dovednosti administrovaný školeným pracovníkem. 20 dětí mělo pozitivní screening a 6 z nich obdrželo diagnózu PAS. V rámci této studie autoři upravili původně stanovené cut-off skóre ze 3 položek a více v dotazníku a v interview na 2 položky, což vedlo ke zlepšení senzitivity testu. Autoři rovněž

uvedli, že všem dětem skórujícím nad hranici 7 bodů v rodičovském dotazníku byla stanovena diagnóza PAS, anebo byly označeny jako vysoce rizikové s ohledem na možnost jiné vývojové poruchy, čímž se shodují se závěry studie Chlebowské C. et al. (2013), že u případů s vysokou screeningovou pozitivitou v rodičovském dotazníku není navazující interview nutné.

### **Q-CHAT**

V posledním desetiletí se zkoušela i další varianta původní metody CHAT, a to Q-CHAT (Quantitative Checklist for Autism in Toddlers), rodičovský dotazník s 25 položkami cílený na populaci dětí ve věku 18-24 měsíců (Allison C. et al., 2008). Většina otázek je identická s otázkami v metodě M-CHAT, hlavním rozdílem je oproti ano-ne formátu u metody CHAT i M-CHAT odstupňování síly a frekvence znaku na pětistupňové škále. Jako dosud jediný screeningový nástroj tak připouští přítomnost některých „autistických“ prvků v populaci normálně se vyvíjejících dětí. Do budoucna by nástroj Q-CHAT mohl mít potenciál kvantitativního popisu fenotypu PAS v rámci genetických studií (Allison C. et al., 2008).

### **ESAT**

Screeningový nástroj ESAT (Early Screening of Autistic Traits) vytvořený skupinou Jana Buitelaara v Holandsku je určen k identifikaci PAS u dětí ve věku 14 měsíců (Swinkels S.H. et al., 2006). Je koncipován dvoufázově. V populační studii na 31724 čtrnáctiměsíčních dětech (Dietz C. et al., 2006) byly děti, které při běžné pediatrické prohlídce pozitivně skórovaly v jedné ze čtyř bodů základní 1. části screeningu zaměřené na sledování hry, emoční exprese a sensorických abnormalit, navštíveny vyškoleným pracovníkem, který s nimi

administroval druhou, čtrnáctibodovou část. Děti, které vykazovaly zvláštnosti ve 3 a více bodech druhé části screeningu, byly pozvány k diagnostickému zhodnocení průměrně ve 23 měsících věku. Položky specifické pro diagnózu PAS patřily do oblasti časně sociální interakce - zájem o druhé osoby, sociální úsměv, reakce na oslovení jménem. Výsledky studie však naznačují, že narušení ve zkoumaných oblastech je ve věku 14 měsíců pro PAS méně specifické než je tomu ve věku 18 měsíců (Yirmia N. a Charman T., 2010). Množství dětí s PAS identifikovaných pomocí testu ESAT (n=18) bylo totiž téměř stejné jako množství dětí s vývojovou poruchou řeči (n=18) a s mentální retardací (n=13). Pozitivní prediktivní hodnota testu pro PAS byla 0,25, pro PAS + další neurovývojové poruchy 0,68.

### **CSBS-DP-ITC**

Jako slibný screeningový nástroj se jeví Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile-Infant-Toddler Checklist, CSBS-DP-ITC (Wetherby A.M. et al., 2008) použitelný od 6 do 24 měsíců věku. Tento široce koncipovaný čtyřadvacetibodový rodičovský dotazník slouží k identifikaci dětí s PAS, opožděným vývojem řeči a opožděným psychomotorickým vývojem. Pozitivní i negativní prediktivní hodnota se pro všechny 3 výše jmenované oblasti u dětí ve věku 9-24 měsíců pohybuje nad 0,7. K podobnému výsledku pozitivní prediktivní hodnoty – 0,75 došli i autoři populační studie 10479 dětí testovaných v rámci jednorocní pediatrické prohlídky (Pierce K. et al., 2011). Jak autoři studie navrhují, testování dětí v 1 roce pomocí CSBS-DP-ITC by mohlo sloužit jako alternativa ke studiu vysoce rizikových sourozenců dětí s PAS a našemu lepšímu pochopení časného vývoje autismu (Pierce K. et al., 2011).

## **FYI**

K identifikaci dětí s vysokým rizikem vývoje PAS již v 1 roce slouží First Year Inventory – FYI (Reznick J.S. et al., 2007; Watson L.R. et al., 2007). Jedná se o rozsáhlý rodičovský dotazník s 63 položkami rozdělenými do dvou částí – sociálně komunikační a senzorycky regulační. Děti s později diagnostikovanou PAS dosahovaly vyšších skóre převážně v sociálně komunikační oblasti. V pozdější studii (Turner-Brown L.M. et al., 2013) bylo testováno 1305 dětí ve věku 12 měsíců. Vedle FYI byly rodičům dětí zaslány dva další dotazníky – the Social Responsiveness Scale-Preschool (SRS-P) a Developmental Concerns Questionnaire (DCQ). Kompletní sadu dotazníků zpět odeslalo 699 rodin. Přestože 153 dětí naplnilo kritéria k diagnostickému zhodnocení, reálně diagnostiku absolvovalo jen 28 z nich (18%), z čehož bohužel nelze vyvozovat bližší parametry testu. Další studie proběhla v Izraeli za použití zkrácené, 24-položkové verze FYI – tzv. FYI-Lite u souboru 583 ročních dětí (Ben-Sasson A., 2014).

## **SACS**

SACS (Social Attention and Communication Study) je australská observační metoda určená k použití školeným pracovníkem, nejčastěji dětskou sestrou, v rámci pravidelných prohlídek v 8, 12, 18 a 24 měsících. V rámci populační studie 20770 dětí z okolí Melbourne (Barbaro J., 2011) bylo 1,04% respondentů indikováno k diagnostickému zhodnocení, z nichž 110 dětí tento proces absolvovalo. U 81 % z nich byla diagnostikována PAS, u 18% opožděný psychomotorický vývoj či porucha vývoje jazyka.

## **YACHT**

Japonský screeningový nástroj YACHT (Young Autism and other developmental disorders Checkup Tool) se skládá z vývojového dotazníku zaměřeného na motoriku,

komunikaci a sociální interakci, z rodičovského dotazníku cíleného na ukazování a porozumění jazyku a ze specifického vyšetření dítěte, které během vyšetření ukazuje na jednotlivé kartičky. Rozsáhlá studie (Honda H. et al., 2009) se zabývala vzorkem 2814 dětí ve věku 18 měsíců. Z dětí identifikovaných jako rizikových pro PAS byla u 58% z nich potvrzena tato diagnóza v rámci diagnostické evaluace. Ve studii nebyla jasně definována kritéria pro pozitivní screening.

**Tab. 6: Detailní parametry nejvýznamnějších studií screeningových testů**

Metoda	Zaměření	Nejdůležitější studie ( <i>hlavní autor, rok, země</i> )/velikost zkoumané populace/PPV	Komentář
CHAT Checklist for Autism in Toddlers	komunikace, sdílená pozornost, symbolická hra	<i>Baird</i> , 2000, UK /n=16235/ 0,588 <i>VanDenHeuvel</i> , 2007, Irsko/n=2117/0,583	První screeningová metoda. Dlouhodobé sledování testovaných poukázalo na její velmi nízkou senzitivitu (0,18).
M-CHAT Modified – Checklist for Autism in Toddlers	komunikace, sdílená pozornost, symbolická hra	<i>Robins</i> , 2001, USA/ n=1293/ 0,8 <i>Kleinman</i> , 2008, /n=3309/ 0,74 <i>Nygren</i> , 2012, Švédsko/n=3999/0,917 <i>Chlebowski</i> , 2013, USA/n=18989/0,54	Široce používaný a zkoumaný. Jednoduchá administrace. Ke zvýšení jeho prediktivní hodnoty se doporučuje readministrace pozitivně testovaných formou telefonického interview.
ESAT Early screening of Autistic Traits	hra, emoční exprese, sensorické abnormality	<i>Dietz</i> , 2006, Holandsko/n=31724/0,29	Jednoduchý čtyřbodový pre-screening x časově náročná druhá fáze (1,5 hodinová evaluace zaškoleným pracovníkem u pacienta doma). Experimentálně široce a efektivně užívaný v Holandsku.
CSBS-DP-ITC Communication and Social Behaviour Scale- Infant Toddler	stanovené normy dle věku dítěte	<i>Wetherby</i> , 2008, USA/n=5385/- <i>Pierce</i> , 2011, USA/n=10479/0,174 <i>Miller</i> , 2011,	Jednoduchý dotazník, identifikuje mimo PAS i děti s opožděným vývojem či poruchou komunikace. Vhodný k

Checklist		USA/n=796/0,32	časné identifikaci dětí vyžadujících další sledování a ranou péči.
FYI First Year Inventory	komunikace, sdílená pozornost, socializace, senzorická regulace	<i>Reznick,2007, ?/ n=1496/?</i> <i>Turner-Brown,</i> 2014,USA/n=1305/- <i>Ben-Sasson,</i> 2013,Izrael/n=583/0,60	Rozsáhlý rodičovský dotazník sloužící k identifikaci rizikové populace ve 12 měsících věku.
SACS Social Attention and Communication Study Checklist	sociální interakce, herní dovednosti, verbální a neverbální komunikace	<i>Barbaro, 2011,</i> Austrálie/n=20770/0,81	Nutná 4 opakovaná měření, observaci provádí vyškolený střední zdravotnický personál.
YACHT Young Autism and other developmental disorders Checkup Tool	časná sociální komunikace	<i>Honda,2009,</i> Japonsko/n=2814/0,58	Sdružuje informace od rodičů, klinickou observaci a přímé testování.

Vysvětlivky: PPV – pozitivní prediktivní hodnota, n – velikost zkoumané populace, UK – Velká Británie

### 3.4. Významné faktory ovlivňující výsledky screeningu

Všechny tyto screeningové studie dokazují, že prospektivní identifikace dětí s PAS je možná již ve věku 18, či dokonce 14 měsíců, má ale své limity. Nejčastějšími screeningem zachycenými známkami jsou poruchy či opoždění v oblasti sociální komunikace (např. odpověď na jméno, sdílená pozornost, hra), některé studie popisují již v takto nízkém věku



zachycené senzorycké abnormality a repetitivní chování. Dosud neexistuje mezinárodní shoda na jedné optimální screeningové metodě ani na specifickém markeru univerzálně platném pro pozdější diagnózu PAS.

Na základě výsledků jednotlivých studií se nabízí otázka, jak by měl screening PAS vypadat a zda existuje dostatek důkazů pro jeho rutinní zavedení do běžné praxe. Ve svém review shrnujícím zkušenosti se screeningem PAS v jednotlivých evropských státech se nad těmito otázkami podrobně zamýšlí Patricia García-Primo (García-Primo P. et al., 2014). Dle García Primo lze za kvalitní screeningovou metodu u neurovývojových poruch považovat takovou, jejíž **senzitivita a specifita** jsou vyšší než 0,7 (Glascoe F.P., 1997). Screeningová metoda s vysokou senzitivitou s sebou přináší vyšší počet falešně pozitivních výsledků a tudíž i nižší specifitu. Oproti tomu vysoké specifity metody bývá dosaženo na úkor snížení její senzitivity a zvýšení počtu falešně negativních případů. V případě nedostatečné senzitivity screeningu celá řada případů unikne nepoznaná. V případě nedostatečné specifity naopak řada falešně pozitivních případů prochází ekonomicky náročnými diagnostickými procedurami, dítě může být falešně stigmatizováno suspekci na nesprávnou diagnózu a jeho rodina se ocitá na delší dobu pod velkým tlakem a stresem. U falešně pozitivního screeningu je potřeba zvážit možnost jiné neurovývojové poruchy. Například ve studii Dietzové a kol. (2006) mělo 25% falešně pozitivních případů vývojovou poruchu řeči a u 18% byla následně diagnostikována mentální retardace. Nabízí se tak otázka, zda by screeningové metody měly cílit specificky na PAS, anebo spíše vyhledávat širší pole dětí s neurovývojovými poruchami a vývojovým opožděním (Charman T. a Gotham K., 2013). Není proto smysluplné odmítnout metodu s vysokým počtem falešně pozitivních výsledků bez pochopení širších souvislostí. I děti, které byly screeningem nesprávně identifikovány jako suspektní pro PAS, mohou významným způsobem profitovat z možnosti časně diagnostiky a intervence. Rovněž

provádění screeningu ve dvou krocích může snížit počet falešně pozitivních výsledků a riziko nežádoucího tlaku na rodinu dítěte.

Při posuzování **pozitivní prediktivní hodnoty** (PPV) screeningové metody je důležité znát prevalenci poruchy ve zkoumané populaci. To vysvětluje, proč byla hodnota PPV metody M-CHAT ve španělské studii cílené na běžnou populaci (Canal-Bedia R. et al., 2011) nižší než u jiných studií, které použily stejný nástroj, ale jejich zkoumaná populace zahrnovala řadu případů z intervenčních programů, kde byla prevalence PAS nepochybně významně vyšší než v běžné populaci.

Dalším důležitým faktorem při hodnocení screeningové metody je **věk**, ve kterém je použita. První významné obavy stran vývoje dětí s PAS má většina rodičů mezi 14. (Chawarska K. et al., 2007) a 19. měsícem jejich věku (De Giacomo A. a Fombonne E., 1998). V případě, že má dítě staršího sourozence, anebo současně trpí mentální retardací či jinými zdravotními obtížemi, anebo se opoždí v dosahování vývojových milníků, bývají rodiče znepokojeni ještě dříve (De Giacomo A. a Fombonne E., 1998). Diferenciální diagnostika PAS může být ve velmi časném věku nesmírně obtížná, a to jak v rámci odlišení PAS od jiných neurovývojových poruch (Charman T. a Baird G., 2002), tak i od variací normálního vývoje (Willemsen-Swinkels S.H. et al., 2001). Například repetitivní chování se může vyskytovat i u normálně se vyvíjejících dětí (Thelen E., 1981). Chování spojené se schopností sdílet pozornost, jako je např. sledování pohledu a ukazování, na které bývá zaměřena celá řada otázek ve screeningových metodách, se postupně vyvíjí mezi 9. a 18. měsícem věku dítěte (Carpenter M. et al., 1998). Pokud toto chování chybí, může být považováno za diagnostický marker právě až po dosažení 18 měsíců věku. Tyto poznatky jsou v souladu s výsledky screeningové studie používající metodu ESAT ve 14 měsících věku (Dietz C. et al., 2006), která s sebou přinesla vysoký počet falešně pozitivních případů. Je však nutno zmínit, že téměř žádné z dětí s falešně pozitivním výsledkem testu nemělo

normální vývoj. Dále je potřeba neopomenout možnost nástupu autistické symptomatiky formou regrese, ke které dochází zhruba u 30% dětí (Chawarska K. et al., 2007), a to nejčastěji mezi 14. – 24. měsícem věku (Ozonoff S. et al., 2005). Screening u dětí s autistickým regresem aplikovaný před tímto věkem tak bude s největší pravděpodobností falešně negativní.

**Úroveň fungování a intelektové schopnosti** dětí s PAS jsou velmi variabilní a proměňují se v čase. Lépe fungující děti s PAS s normálním intelektem bývají screeningem rozpoznány méně často oproti dětem s horší úrovní funkčnosti a vyšší závažností autistické psychopatologie (García-Primo P. et al., 2014), což je v souladu s výsledky dlouhodobého sledování dětí, které byly iniciálně negativně screenovány metodou CHAT, ale v dalším průběhu u nich byla stanovena diagnóza PAS (Scambler D. et al., 2001).

Jak dále zdůrazňuje García-Primo, významnou roli při posuzování screeningového nástroje hraje samozřejmě **výběr položek testu a jejich formulace**. V souladu se současným pohledem na PAS se jako klíčové ukazují položky cílené na narušení sociálně-komunikační oblasti. Zejména pak ty položky, které souvisejí s nedostatky ve sledování sdílené pozornosti, se ukázaly jako jedny z nejefektivnějších při rozlišení mezi případy s a bez PAS v rámci screeningu metodou CESDD (Oosterling I.J. et al., 2010). Test CHAT je na chování související se sdílením pozornosti přímo založen (Baron-Cohen S. et al., 1992). I v rámci testu ESAT se jako nejlépe diskriminující položky ukázaly položky zaměřené na to, zda má dítě zájem o lidi, používá sociální úsměv a reaguje na oslovení (Dietz C. et al., 2006). Při zaměření pouze na sociálně-komunikační oblast však může dojít k přehlédnutí další významné časné symptomatiky PAS (García-Primo P. et al., 2014). V souboru rizikových sourozenců dětí s PAS se jako významné ukázaly položky související s atypickým způsobem sledování, problémy s rozvolněním pozornosti a sensorickými abnormitami (Zweigenbaum L. et al., 2005). I v dalších studiích se jako významné ukázaly položky orientované na sensorické

abnormity, ale i abnormity ve hře (Ozonoff S. et al., 2008b; Gillberg C., 1989; Baranek G.T., 1999). Bairdová et al., 2000, navrhuje, že specificky kombinace narušení sdílené pozornosti a symbolické hry v 18 měsících věku ukazují na vysoké riziko vývoje PAS. To, že položky týkající se sensorických abnormit a motorických manýrismů nejsou zahrnuty ve všech screeningových metodách, pravděpodobně souvisí s tím, že je rodiče spontánně nesdělují (García-Primo P. et al., 2014). Pokud jsou však rodiče na abnormity v těchto oblastech aktivně dotázáni, udávají, že je zaznamenali již od časného věku dítěte (Swinkels S.H.N. et al., 2006).

Odpovědi na otázky v dotaznících mohou být též významně ovlivněny jejich **formulací**, např. tím, zda je otázka položena tak, zda dítě dané chování předvádí někdy, zřídka či vůbec. Spoluautoři metody CHAT se domnívají, že pokud by byly bývaly některé otázky formulovány tak, zda dítě zřídka provádí určité chování namísto původní formulace, tj. zda rodiče vůbec kdy podobné chování u dítěte zaznamenali, mohla by se senzitivita testu zvýšit (Baird G. et al., 2000).

Další významné faktory jsou **cut-off kritéria**, která se mohou pro různé populace lišit a **způsob provedení screeningu**. Například u metody M-CHAT, kde by podle autorů mělo po iniciálním rodičovském dotazníku v případě jeho pozitivity následovat telefonické interview, není tento postup vždy dodržován, případně je různě modifikován. V případě, že dítě v tomto testu dosáhne pozitivity v 7 a více položkách, telefonické interview se ukazuje jako nadbytečné (Chlebowski C. et al., 2013). V takovém případě se doporučuje dítě bez většího prodlení odeslat k diagnostické evaluaci.

Podstatná je samozřejmě též **volba posuzovatele** vývoje dítěte. Rodiče jsou většinou v posuzování abnormit ve vývoji dítěte spolehliví (Filipek P.A. et al., 1999). A ačkoli jejich zachycení specifických deficitů souvisejících s autismem nemusí být vždy přesné, téměř vždy adekvátně zaznamenají odlišnosti v celkovém vývoji dítěte (Glascoe F.P., 1997). Forma

rodičovského dotazníku je zároveň nejjednodušší k administraci. Na druhou stranu rodiče nemusí vždy vědět, jaké chování je adekvátní vývojové úrovni jejich potomka a nemusí být schopni jej dostatečně porovnat s vrstevníky (Dereu M. et al., 2012). Zároveň mohou jisté projevy chování přeceňovat či podceňovat. Metody, které provádí vyškolení pracovníci, jako je např. ESAT či CESDD, mohou být v posuzování jednotlivých projevů chování přesnější a objektivnější, na druhou stranu jsou ale ekonomicky, personálně a časově dosti náročné. Navíc dítě v rámci časově omezeného settingu nemusí zkoumané chování předvést tak, jak je u něj typické.

Jako ideální se jeví kombinace informací od rodičů a objektivní pozorování vyškoleným pracovníkem, případně pediatrem, který má dostatečné znalosti o vývoji dítěte s ohledem na jeho věk a možnost porovnání s vrstevníky. Vzdělávání těchto odborníků stran časných projevů PAS se tak zdá být klíčové.

V případě screeningu je potřeba počítat s možností **non-compliance** ze strany rodičů. Je logické, že o screening mají větší zájem rodiče dětí, kteří mají sami podezření na abnormality v jejich vývoji. Zároveň komplikovanější a časově náročnější metody s sebou nesou vyšší riziko non-compliance ze strany rodičů (Dietz C. et al., 2006).

Je nutné, aby na pozitivní screening navázal předem dobře připravený a **zkoordinovaný systém**, který nasměruje rodinu pozitivně testovaného dítěte k co nejrychlejší a nejpřesnější diagnostice a případně též k dostupným adekvátním intervenčním opatřením, aniž by byl na rodinu vyvíjen neadekvátní tlak a stres. Jedině tak může být populační screening efektivní a dostát svému účelu.

### **3.5. Screening PAS – současná situace v České republice**

Na základě změny 317/2016 Sb. ve vyhlášce 70/2012 Sb. o preventivních prohlídkách s účinností od 17.10.2016 mají praktičtí lékaři pro děti a dorost u dětí v 18 měsících věku

nově povinnost provedení vyšetření za účelem časné diagnostiky poruch autistického spektra administrací testu M-CHAT. V případě pozitivního výsledku se doporučuje test po 6 měsících zopakovat, v případě přetrvávající pozitivivity testu dítě odeslat k vyšetření dětským psychiatrem.

### **3.6. Screening PAS ve školním věku**

Poruchy autistického spektra s diskretnější symptomatikou a chybějícím opožděním v dosahování vývojových milníků často dlouho unikají pozornosti, řeč je zejména o vysokofunkčním autismu a Aspergerově syndromu. Důvodem je především obrovská rozmanitost a menší nápadnost obtíží, které tyto děti mají v oblastech sociální interakce a komunikace v raném věku. Ještě před nedávnem byl Aspergerův syndrom průměrně diagnostikován v 11 letech dítěte (Howlin P. a Moore A., 1997), navíc mnoho jedinců s touto poruchou unikalo a uniká správné diagnostice a potažmo i odpovídající péči mnohdy až do dospělosti (Klin A. a Volkmar F.R., 1997). Výsledkem často je, že děti s nepoznanou PAS bývají ve škole kvůli své odlišnosti vyloučeny z kolektivu či šikanovány, může se u nich rozvinout deprese i suicidální chování (Howlin P., 2000). U jedinců s Aspergerovým syndromem se navíc ve zvýšené míře vyskytuje přidružená psychopatologie jako např. asociální, vznětlivé a rušivé chování či úzkostné prožívání, která může být pozitivně ovlivněna vhodným výchovným přístupem a prostředím (Tonge B.J. et al., 1999). Identifikace těchto dětí v co nejnižším věku je proto klíčová.

### **CAST**

V roce 2002 publikovala Fiona Scottová ve spolupráci s týmem Simona Barona-Cohana první studii pojednávající o novém screeningovém nástroji Childhood Asperger

Syndrome Test (CAST), určenému k identifikaci Aspergerova syndromu a přidružených obtíží v sociálně-komunikační oblasti u žáků běžných základních škol ve věku 4-11 let ve Velké Británii.

Screeningový test CAST vychází ze široké škály typických projevů chování popisovaných MKN-10 a ze základních symptomů poruch autistického spektra dle DSM-IV (narušení v oblasti sociální interakce a komunikace a přítomnost repetitivních a stereotypních vzorců v chování). Některé položky v CAST vycházejí z položek objevujících se ve dvou dalších screeningových testech: the Pervasive Developmental Disorders Questionnaire (PDD-Q; Baird G. et al, 2000) a the Asperger Syndrome Screening Questionnaire (ASSQ; Ehlers S. et al., 1999). Na základě dobrých zkušeností s testem CAST a vzhledem k tomu, že Aspergerův syndrom patří k PAS s nejméně závažnou symptomatikou a je tedy logickým předpokladem, že test bude minimálně stejně spolehlivě detekovat i PAS se závažnější symptomatikou, se autoři rozhodli test přejmenovat na Childhood Autism Spectrum Test (zkratka CAST zůstává) a doporučit jeho použití pro screening všech poruch autistického spektra (Baron-Cohen S. et al., 2009).

V průběhu září 2011 až srpna 2012 probíhal sběr dat české standardizační studie testu CAST, dotazník vyplnilo 1647 rodičů dětí ve věku 5–15 let. Ve shodě s britskými autory testu se i pro českou populaci jako optimální ukázal být cut-off skór 15. Na základě výsledků studie byla senzitivita testu stanovena na 0,708 a specifická na 0,754. Hodnota negativní prediktivní hodnoty (NPV) byla 0,860, což znamená, že při negativním výsledku testu je 86 % dětí s tímto výsledkem skutečně zdravých a hodnota pozitivní prediktivní hodnoty (PPV) byla 0,548 (Dudová I. et al., 2013). Na základě výsledků studie a materiálů, které z ní vzešly, dosud probíhají vzdělávací akce určené pro speciálně pedagogické pracovníky a psychology za účelem zvýšení jejich povědomí a znalostí o PAS, neboť jsou to často právě oni, kdo přicházejí do styku s rodinami dětí s podezřením na PAS jako první.

#### **4. Senzorické zpracovávání a jeho abnormality u PAS**

Senzorické zpracovávání je schopnost přijímat, organizovat a interpretovat smyslové vjemy a odpovídat na ně (Dunn W., 2002). Abnormality v sensorickém zpracovávání se klinicky projevují neadekvátními reakcemi na sensorické stimuly, což vede k narušení na úrovni emocí a/nebo chování a sekundárně k negativnímu ovlivnění každodenního fungování postiženého jedince (Miller L.J. et al., 2007).

##### **4.1. Historické souvislosti**

Již Leo Kanner ve své práci Autistické poruchy afektivního kontaktu (Kanner L., 1943) popsal u 7 z celkového počtu 11 pacientů symptomy, které bychom dnes označili za sensorické abnormality – např. radostné poskakování při sledování shazování kuželek, strach ze zvuků různých přístrojů, radost či strach z točících se předmětů, sledování odlesků světla na předmětech, třepání předměty a další. Kanner se však domníval, že rozrušení, které u svých pacientů pozoroval, nepramení ze smyslových podnětů jako takových, ale z toho, že je narušují v jejich osamělosti. Sám to dokládal pozorováním, že dítě samotné je schopno radostně vyluzovat daleko silnější zvuky, než kterých se samo obává. Jen o několik let později vznikla první hypotéza týkající se podkladu sensorických abnormalit u autismu, jež předpokládala, že dítě se svým zvláštním chováním brání před zahlcením sensorickými vjemy, které je důsledkem jeho abnormálního vývoje (Bergman P. a Escalona S.K., 1949). Tuto teorii daleko později podpořila i subjektivní svědectví osob s PAS, které ve svých autobiografiích popsaly těžkosti, které jim přináší sensorické přetížení a jak negativně ovlivňuje jejich sociální zapojení (Grandin T., 1992; Williams D., 1994). Temple Grandinová, celosvětově známá vědkyně a spisovatelka, již byl v dětství diagnostikován dětský autismus, ve svém životopise doslova uvádí: „Když jsem byla dítě, můj sluch byl tak citlivý, že mi mé



uši připadaly jako mikrofony zesilující všechny okolní zvuky“, anebo: „Přiléhavé nebo vlněné oblečení je jako brusný papír, který mi odtrhává nervová zakončení.“

Na poli výzkumu autismu se po dlouhá desetiletí vedla debata, zda jsou sensorické abnormality součástí jádrových příznaků autismu či komorbidním fenoménem, která byla definitivně ukončena až zařazením sensorických abnormalit mezi diagnostická kritéria pro PAS v novém americkém klasifikačním systému DSM-5, konkrétně pod kritériem B.4, kde jsou uvedeny následující symptomy: Zvýšená nebo snížená citlivost na sensorické podněty nebo neobvyklé smyslové zájmy (např. zjevné narušení vnímání bolesti/teploty, nepříznivá reakce na specifické zvuky nebo materiály, nadměrné ohmatávání předmětů nebo jejich očichávání, zraková fascinace světly nebo pohybem) (DSM-5, 2013).

#### **4.2. Teoretické koncepty**

Z dlouho diskutovaných teorií o podkladu sensorických abnormalit u autismu do dnešní doby přetrvaly a jsou stále aktuální dvě – tzv. „over-arousal“ a „under-arousal“ teorie, které by se do češtiny daly přeložit jako teorie o zvýšené dráždivosti a sníženém vnímání.

**Teorie o zvýšené dráždivosti u autismu (over-arousal theory)** je založena na předpokladu, že děti s autismem oproti jiným dětem na smyslové stimuly jednak výrazněji reagují a jednak na ně daleko pomaleji habituují, případně habituace nejsou vůbec schopny. První zmínky o možné fyziologicky zvýšené dráždivosti u autismu přinesla studie Hutta C. a kol. v roce 1964. Autoři svůj předpoklad opírali o nezvykle vysokou úroveň základní aktivity na elektroencefalogramu, zvýšenou frekvenci stereotypního chování při vystavení smyslovým podnětům a vzájemnou korelaci mezi těmito dvěma jevy. Navrhovali, že chronicky vysoká aktivace retikulární formace mozkového kmene vede k blokaci nervových drah přenášejících další smyslové vzruchy za účelem prevence narůstajícího sensorického přetížení. Tato blokáce se pak klinicky projevuje vyhýbáním se novému a preferencí stereotypního chování a

rituálů. Pokud tato kompenzatorní strategie není možná, dítě na excesivní stimulaci reaguje nepřiměřeně. Tato teorie měla své četné zastánce. Dawson G. a Lewy A. (1989) ji pak rozšířili o předpoklad, že vysoká úroveň základní aktivace spolu s nízkým prahem dráždivosti a velmi úzkým rozmezím pro optimální stimulaci vede u autismu ke specifickému stažení se ze sociálních situací, protože právě sociální podněty jsou nejméně predikovatelné, nejvíce komplexní a stále nové, a tudíž více dráždivé než nesociální stimuly.

**Teorie o sníženém vnímání u autismu (under-arousal theory)** byla poprvé popsána v druhé polovině šedesátých let (Rimland B., 1964; DesLauriers A.M. a Carlson C.F., 1969). Rimland narozdíl od zastánců předchozí teorie navrhl, že je to nikoli zvýšená aktivace, ale naopak deficit v ascendentním aktivačním systému retikulární formace (ARAS), který narušuje schopnost dítěte propojit si aktuálně prožívanou situaci s předchozími zkušenostmi, což vede k vyhýbání se učení novému a neschopnosti generalizovat, a má za následek nedostatek typických reakcí nebo úplnou absenci reakcí na podněty z okolí. DesLauriers s Carlsonem navrhli imbalanci v ARAS, která způsobuje potlačení aktivace limbického systému. Tito autoři předpokládali, že některé děti s autismem, u kterých je aktivace ARAS zvýšená, jsou zvýšeně dráždivé, zatímco děti s nedostatečnou aktivací ARAS jsou naopak méně vnímavé k okolním podnětům. U obou skupin dětí shodně předpokládali supresi limbického systému způsobenou bariérou vůči podnětům z běžného prostředí vyúsťující v senzoričnou deprivaci, díky níž dítě není schopno adekvátně přijímat senzoričké a emoční podněty. Nedostatečná aktivace limbického systému je tak podle nich příčinou rozvoje repetitivního, maladaptivního a bezúčelného chování. Tento model byl dále rozvíjen o mnoho let později v rámci teorií o chybných mechanismech uplatňujících se ve vývoji sociální orientace a sociální odměny, díky jejichž selhání dítě preferuje neživé objekty a nesociální aktivity (Dawson G. et al., 2004; Loveland K.A., 2001).

Podle review publikovaného Sally J. Rogersovou a Sally Ozonoffovou v roce 2005 se v rámci výzkumu nepodařilo potvrdit správnost teorie o zvýšené dráždivosti u autismu, naopak existuje více důkazů pro sníženou vnímavost vůči sensorickým stimulům. Co se týče habituace, zdá se, že s v ní osoby s autismem neliší od zdravých kontrol, případně habituují na stimulaci rychleji (Rogers S.J. a Ozonoff S., 2005).

### 4.3. Přehled nejčastějších sensorických abnormalit podle jednotlivých smyslů

Problematicke se podrobněji věnuje Thorová K. ve své knize Poruchy autistického spektra, 2016. V tabulce č. 7 je uveden stručný přehled nejčastějších smyslových zvláštností rozdělených podle jednotlivých smyslů. U osob s PAS se setkáváme jak se zvýšenou, tak i sníženou reaktivitou na smyslové podněty, pravidelná bývá též fascinace na úrovni jednotlivých smyslových modalit. U jednoho pacienta se často setkáváme i s celou škálou níže uvedeného chování.

**Tab. 7: Přehled nejčastějších sensorických abnormalit**

Smyslová oblast	Nejčastější abnormality
Zrak	nenavazování očního kontaktu, sledování předmětů ze zvláštních úhlů, umístování předmětů blízko před oči, problémy s fixací zraku na používané předměty, ulpívání zrakem na předmětech, snížená schopnost přesunout pozornost jinam, orientace na detail na úkor celku, přecitlivělost na prudké světlo či určité typy osvětlení či barvy, sledování odlesků, stínů, fascinace lesklými předměty či ignorace zrakových podnětů
sluch	nereagování na hlasové podněty (např. oslovení jménem, rozhovor) či

	naopak extrémně citlivá reakce, hypersenzitivita na běžné zvuky (mixér, vysavač), nesnášenlivost hovoru více lidí, zakrývání uší rukama i bez nutnosti sluchového podnětu, nesnášenlivost určitých zvuků (zpěv, pláč dítěte apod.), fascinace určitými zvuky
Chuť	extrémní vybíravost, omezený jídelníček, konzumace nestravitelných předmětů, ochutnávání věcí, které nejsou určeny k jídlu, zkoumání předmětů olizováním či vkládáním do úst po 2. roce věku, ruminace
Čich	přecitlivělost na některé pachy i příjemné vůně, čichová hyposenzitivita, fascinace čichovými vjemy, očichávání věcí a lidí
Hmat	doteková hypersenzitivita s odmítáním doteku, nesnášenlivost některého oblečení, odpor k určitým povrchům, odpor ke stříhání nehtů, česání, stříhání vlasů, přecitlivělost na špinavé ruce, neschopnost zkoumat předměty hmatem či naopak neustálé vyhledávání specifických materiálů (hladké povrchy, vlna, plyš), nutkavé dotýkání se předmětů či osob rukama
propriocepce	neschopnost správně vnímat chlad, horko, hlad, žízeň, zvýšený či méně často snížený práh bolesti
vestibulární system	nesnášenlivost houpání, cestování či naopak jejich vyhledávání, točení se do kolečka, zvláštní držení těla

#### **4.4. Souvislost sensorických abnormalit s jádrovými příznaky autismu**

##### **Souvislost se stereotypním a repetitivním chováním**

V literatuře jsou popsány souvislosti mezi sensorickými abnormitami a repetitivním a stereotypním chováním u autismu. Boyd B.A. et al., 2010 při použití kombinace observace s rodičovskou dotazníkovou metodou zjistili, že zvýšená reaktivita na smyslové podněty byla spojena s vyšší intenzitou stereotypií, lpění na neměnnosti, kompulzivního a ritualizovaného chování jak u dětí s PAS tak i u dětí s vývojovým opožděním. Duerden E.G. et al., 2012 přišli s objevem, že abnormální sensorická reaktivita je signifikantním prediktorem sebepoškozujícího chování. Přes popis různých souvislostí se však nepodařilo potvrdit příčinnou souvislost mezi sensorickými abnormitami a stereotypními vzorci v chování (Schaaf, R.C. a Lane A.E., 2014).

Dalším inovativním přístupem byl pokus o subtypizaci poruch autistického spektra podle smyslových abnormalit, kterému se věnovala Laneová a kol. (2010), jež rovněž našla souvislost mezi celkovou dysfunkcí sensorického zpracovávání a maladaptivním chováním u autismu (Lane A.E. et al., 2010), na základě které navrhla, že intervenční přístupy snažící se pozitivně ovlivnit smyslové vnímání u dětí s autismem mohou zabránit jak vzniku, tak i dalšímu prohlubování jejich maladaptivního chování.

##### **Souvislost sensorických abnormalit a sociální komunikace**

Celá řada prací popisuje střední až silnou asociaci mezi sensorickými symptomy a různými složkami sociálního chování (Hilton C.L. et al, 2007; Baker A.E.Z. et al., 2008; Ashburner J. et al., 2008; Lane A.E. et al., 2010; Reynolds S. et al., 2011; Hochhauser M. a Engel-Yeger B., 2010). Asi nejpodrobněji se problematikou zabývala Watsonová et al., 2011, která zkoumala vztah mezi sensorickými symptomy, sociálně-komunikačními a jazykovými

dovednostmi u dětí s autismem a s vývojovým opožděním. Snížená reaktivita na sensorické vjemy byla v této studii pozitivně asociovaná se závažností sociálně-komunikačního deficitu u obou souborů a negativně asociovaná s jazykovými a sociálně-adaptačními schopnostmi. Vyhledávání smyslových zážitků bylo pozitivně asociováno se sociálně-komunikačním deficitem u autismu a negativně asociováno s jazykovými schopnostmi u obou zkoumaných skupin. Tyto výsledky napovídají, že vztah mezi vyhledáváním sensorických prožitků, sníženou reaktivitou na sensorické stimuly a sociálně-komunikačním deficitem může překračovat diagnózu PAS.

#### **4.5. Zastoupení sensorických abnormit v populaci dětí s PAS**

Sensorické symptomy jsou dnes již standardně hodnoceny v rámci diagnostického procesu a jsou součástí diagnostických nástrojů tzv. „zlatého standardu“, ADI-R a ADOS. To, že jsou sensorické abnormity častější a výraznější u dětí s autismem než u zdravých kontrol, je zřejmé a známé. Podle Leekamové et al., 2007 jsou tyto abnormity přítomné u více než 90% dětí s autismem a často zasahují i více smyslových oblastí. Abnormity jsou pervazivní, multimodální a přetrvávají v průběhu času nezávisle na dalších dovednostech dětí a dospělých s autismem. Široce zkoumanou otázkou zůstává, nakolik lze tyto symptomy považovat za specifické pro autismus, protože se ukazuje, že některé skupiny dětí, například děti se syndromem fragilního X chromosomu a hluchoněmé děti, vykazují více sensorických abnormit než děti s autismem (Rogers S.J. a Ozonoff S., 2005), zde je ovšem nutné zmínit, že syndrom fragilního X chromosomu může být součástí tzv. syndromického autismu.

Vývoj rodičovských dotazníků a jejich standardizace umožnila sensorické symptomy u dětí s PAS kvalitativně i kvantitativně porovnat s populačními normami pro dané věkové kategorie. Výzkumy ukázaly, že 45 – 95% osob s PAS vykazuje vysokou frekvenci

senzorických abnormalit, která dosahuje více než 1 směrodatné odchylky (SD) od normy (Baker A.E. et al., 2008; Baranek G.T. et al., 2006; Tomcheck S.D. a Dunn W., 2007). V metaanalýze 14 studií z roku 2009 Ben-Sassonová popsala signifikantní rozdíly mezi souborem pacientů s PAS a kontrolní skupinou normálně se vyvíjejících dětí v přítomnosti a frekvenci senzorických symptomů. Nejsignifikantnější rozdíl u skupiny dětí s PAS spočíval v 1) snížené responsivitě na senzorické stimuly následované 2) zvýšenou responsivitou na senzorické stimuly a 3) vyhledávání senzorických zážitků. Rozdíly byly nejvíce markantní u dětí ve věku mezi 6-9 lety, u souborů, které byly z více než 80% tvořeny dětmi s diagnózou dětského autismu a u souborů porovnávaných na základě chronologického, nikoli mentálního věku.

#### **4.6. Vývoj senzorických abnormalit s ohledem na věk**

Senzorické abnormality mohou být patrné ještě před stanovením diagnózy autismu (Schaaf R.C. a Lane A.E., 2015) a jejich správná identifikace tak může usnadnit časnou diagnostiku. Již analýzy domácích videí ukázaly, že některé časné senzorické symptomy jsou asociovány s pozdější diagnózou PAS, konkrétně to byla např. snížená odpověď na jméno a snížená vizuální pozornost a orientace (Baranek G.T., 1999), nadměrné vkládání předmětů do úst a averze vůči dotyku (Goldsmith H. et al., 2006; Brock M. et al., 2012). Hyporeaktivita byla asociována s pomalejší adaptivitou, odmítáním senzorických podnětů, s bázlivostí a anxiozitou a celkově zvýšená frekvence senzorických abnormalit s negativismem a tendencí stáhnout se do sebe (Schaaf R.C. a Lane A.E., 2015).

S postupem času mají senzorické abnormality tendenci ubývat. Z již zmiňované metaanalýzy (Ben-Sasson A. et al., 2009) vyplývá, že senzorická hyperreaktivita a vyhledávání senzorických zážitků mají tendenci narůstat mezi 0-6 roky věku, vrcholu

dosahují v období mezi 6.-9. rokem a poté postupně slábnou, což je v souladu s výsledky další studie, která dokonce uvádí, že rozdíly v sensorických reakcích mezi skupinami s a bez diagnózy PAS jsou přítomny pouze u dětí, zatímco dospělí s PAS dosahují podobných výsledků jako zdravé kontroly (Kern J.K. et al., 2007). Za jeden z nejpodstatnějších závěrů je možno považovat výsledky několika studií zaměřených na děti v batolecím věku se zvýšeným rizikem vývoje PAS, které se shodují v tom, že sensorické symptomy mohou být jedním z faktorů, na základě kterých lze identifikovat děti s PAS již v jejich časném vývoji (Baranek G.T., 1999; Garon N. et al., 2009; Lane A.E. a Heathcock J.C., 2014).

Pokud bychom se zaměřili podrobněji na výsledky studií podle věku zkoumané populace s diagnózou PAS, nalezneme zajímavá zjištění.

**U dětí v kojeneckém a batolecím věku** to byla **hyporesponsivita**, která nejlépe diferencovala mezi souborem s a bez pozdější diagnózy PAS ale i souborem dětí s jiným vývojovým opožděním (Baranek G.T. et al., 2006; Ben-Sasson A. et al., 2009). Tato snížená vnímavost vůči smyslovým podnětům se vyskytovala napříč několika smysly – sluchu, hmatu i chuti/a čichu (Wiggins L.D. et al., 2009). Zároveň se u souboru s PAS v rámci předpokládaného sníženého prahu více vyskytovala zvýšená citlivost vůči sensorické stimulaci a vyhýbavé chování (Ben-Sasson A. et al., 2007). Tyto symptomy nevykazovaly asociaci s úrovní expresivního jazyka ani s kognitivními schopnostmi (Ben-Sasson A. et al., 2007; Klintwall L. et al., 2011). Ve studii souboru dětí se zvýšeným rizikem vývoje PAS se u dětí, u nichž se později potvrdila diagnóza PAS, častěji oproti rizikovému souboru bez pozdější diagnózy PAS i zdravým kontrolám vyskytovaly zvláštnosti ve sluchovém vnímání a opět hyporesponsivita (Germani T. et al., 2014).

Rovněž u dětí mezi **3-6 roky** věku byla popsána **globální hyporesponsivita** vůči sensorickým podnětům, ale i **hyperresponsivita** v oblasti sluchové, hmatové i čichové a



chuťové (Tomchek S.D. a Dunn W., 2007). Stejně jako u mladších dětí nebyla nalezena asociace mezi sensorickými abnormitami a kognitivními schopnostmi (O'Donnell S. et al., 2012), ačkoli se u nich potvrdila asociace s jazykovými dovednostmi a adaptivním fungováním (Tomchek S.D. et al., 2015). McCormick C. et al., 2016 zkoumali vývojové trajektorie sensorických symptomů u dětí s PAS, které porovnávali s dětmi s jinými vývojovými problémy a s typicky se vyvíjející skupinou. Zjistili, že děti s PAS mají více sensorických atypií zhruba od 2 let věku, které zůstávají stabilní přibližně do 8 let věku. V této studii se jako hlavní znak odlišující děti s PAS od dětí s dalšími vývojovými problémy ukázala být hyperresponsivita v čichové a chuťové oblasti a špatná sluchová diferenciaci.

**U adolescentů** s PAS dvě studie popsaly méně časté vyhledávání sensorických zážitků (sensation seeking) (Stewart C.R. et al., 2016; De La Marche W. et al., 2012). De La Marche u nich navíc popsal hyperresponsivitu zejména v souvislosti s vyhýbáním se sensorickým zážitkům a Stewart naopak hyporesponsivitu a sníženou registraci sensorických stimulů (low registration).

Ve studii **dospělých osob** (Crane L. et al., 2009) s PAS byly sensorické symptomy oproti zdravým kontrolám častější pouze v oblasti vyhýbání se sensorickým podnětům. Tyto výsledky u nich korelovaly s hodnotu IQ, z čehož autoři vyvozují, že vyšší IQ může být u dospělých protektivním faktorem proti přetrvávajícím sensorickým symptomům.

## 5. Metody zkoumání sensorického zpracování

V posledním desetiletí neustále roste pozornost věnovaná zvláštnostem v sensorickém zpracování u osob s poruchami autistického spektra. Výzkum se zaměřuje především na dvě oblasti, jednak na **oblast symptomů**, které jsou reakcí na sensorickou stimulaci v běžném životě, a jednak na **oblast neurálních drah** a dalších mechanismů, které se podílejí na smyslovém vnímání.

Nejpoužívanější metodou ve výzkumu abnormálních sensorických symptomů jsou u dětí rodičovské dotazníky, u dospělých sebesuzovací škály. V menší míře se uplatňují i observační a laboratorně prováděné metody.

Výzkum neurálních drah, jejich propojení a vzájemného ovlivňování se odehrává převážně na poli neurověd, elektrofyziologických a zobrazovacích metod. Jednotlivé studie, které metodologicky využívají zejména elektroencefalografii (EEG) a funkční magnetickou rezonanci (fMRI), poukazují na abnormality v neurálních procesech při zpracování i těch nejzákladnějších smyslových stimulů. Studie používající EEG se zaměřují na načasování odpovědi, studie, které využívají fMRI, se primárně zabývají lokalizací neurální odpovědi.

Tabulka č. 8 přináší na jednom z nejtypičtějších sensorických symptomů u PAS, kterým je auditivní hypersenzitivita, přehlednou ukázkou toho, na jaké úrovni a jakými metodami bývá takový symptom nejčastěji analyzován.

**Tab. 8: Metody zkoumání senzoričkého zpracovávání podle úrovně analýzy**

<b>Úroveň analýzy</b>	<b>Příklad metody</b>	<b>Příklad zjištění</b>
<b>Klinický symptom</b>	Rodičovský dotazník, dotazník pro učitele, sebesposuzovací škála	Běžný hluk narušuje sociální zapojení dítěte
<b>Pozorovatelná reakce</b>	Observace chování	Dítě si zakrývá při běžném hluku uši
<b>Fyziologická odpověď</b>	Měření aktivity autonomního nervového systému (kožní vodivost, puls atd.)	Zvýšená srdeční frekvence při standardní úrovni zvukové stimulace
<b>Vjem</b>	Psychofyziologické metody detekce, rozlišovací úkoly	Snížený práh detekce zvukových stimulů
<b>Funkční odpověď na úrovni mozku</b>	Funkční magnetická rezonance	Zvýšená aktivace neuronů v okruzích zpracovávajících auditivní stimuly
<b>Struktura mozku</b>	Strukturální magnetická rezonance (volumetrie, konektivita)	Zvýšená konektivita oblastí zpracovávajících auditivní stimuly

Adaptováno podle Schauder K.B. a Bennetto L., 2016

## **Senzorické symptomy u PAS**

V posledním desetiletí se jako hlavní metody ve zkoumání sensorických symptomů u PAS uplatňují 1) dotazníky – rodičovské dotazníky, dotazníky vyplněné učiteli a sebeposuzovací škály; 2) observace chování; 3) měření autonomních reakcí organismu.

### **5.1. Dotazníkové metody**

Dotazníkové metody jsou nejběžnější a nejčastěji používané. V rámci klinického použití dokáží odlišit atypické sensorické zpracovávání od typického. Za jejich hlavní nevýhodu lze považovat, že se zaměřují pouze na pozorovatelné chování, v jednotlivých položkách často kombinují více sensorických modalit a mohou tak opomíjet důležité odlišnosti mezi nimi, a někdy též kombinují sensorické a sociální reakce (např. zda dítě odpovídá na zavolání jménem), což může být při následném vyhodnocení zavádějící (Shauder B. a Bennetto L., 2016). Až v posledních několika letech vznikají specifitější dotazníky, jako je například Sensory Perception Quotient (Tavassoli T. et al., 2014), které jsou sice nadále založeny na observovatelných proměnných, ale snaží se již selektivně cílit na jednotlivé úrovně smyslové percepce (pro ilustraci dvě položky z dotazníku: „Je pro mě složité vidět na obloze jednotlivé hvězdy.“, anebo: „Jako první slyším, že je v místnosti moucha.“). Dalším inovativním přístupem byl pokus o subtypizaci poruch autistického spektra podle smyslových abnormalit, kterému se věnovala Laneová a kol. (2010), která rovněž našla souvislost mezi celkovou dysfunkcí sensorického zpracovávání a maladaptivním chováním u autismu (Lane A.E. et al., 2010), na základě které navrhl, že intervenční přístupy snažící se pozitivně ovlivnit smyslové vnímání u dětí s autismem mohou zabránit jak vzniku, tak i dalšímu prohlubování jejich maladaptivního chování.

Z dotazníkových studií vyplývá, že sensorické zpracovávání je u PAS, co se týče pozorovatelného chování, atypické. Nejčastěji se PAS pojí s hyperresponsivitou v oblasti hmatu, sluchu, čichu a chuti a s celkovou hyporesponsivitou. Sebeuposuzovací škály administrované osobami s PAS bývají kritizovány pro často přítomný verbální a kognitivní deficit, jakož i anosognosii u těchto pacientů, které mohou jejich výsledky značně ovlivnit a limitovat (Ozsivadjian A. et al., 2012). Na druhou stranu bývají jedinou z metod, která dokáže zachytit subjektivní prožívání těchto jedinců (Schauder K.B. a Bennetto L., 2016). Rodičovským dotazníkům bývá zase vytýkáno, že se zaměřují na retrospektivní popis symptomů, což může vést k jejich nepřesnosti (Hoyle R.H. et al., 2001), navíc mohou být jejich výsledky ovlivněny dalšími faktory, mezi které patří např. rodičovský stres (Ooi Y.P. et al., 2016). I přesto umožňují dotazníkové metody jedinečnou možnost zachytit observovatelné sensorické zvláštnosti u osob s PAS v rámci různých prostředí (domov, škola) v různých časech a poskytují tak jednu z nejlepších možností, jak vyhodnotit sledované chování související se sensorickou stimulací a posoudit jeho vliv na každodenní fungování.

## **5.2. Observační studie**

Observační studie používají různé standardizované kódovací protokoly založené převážně na herních metodách prováděných v laboratorních podmínkách. Snaží se tak o více strukturované, objektivní zachycení a pochopení reakcí, které jsou výsledkem sensorické stimulace. Ve své studii z roku 2007 Baraneková a kol. použila tzv. Sensory Processing Protocol, který spočívá v předkládání různých hraček s rozličnými sensorickými prvky dítěti ve věku mezi 9 měsíci – 6 roky a následném kódování observovaného chování. Tým našel zvýšenou hyperresponsivitu u dětí s PAS a vývojovým opožděním oproti zdravým kontrolám. Těchto symptomů ubývalo s jejich přibývajícím chronologickým i mentálním věkem. Dalším

zjištěním byl deficit ve smyslové orientaci u dětí s PAS ve věku 6 měsíců, který se normalizoval po dosažení 5,5 let věku. Ve své další studii Baraneková obohatila tyto výsledky o potvrzení souvislosti mezi tímto časným deficitem ve smyslové orientaci na sociální i nesociální stimuly a narušením sdílené pozornosti (Baranek G.T. et al., 2013). V jedné z dalších studií byl použit jiný protokol, tzv. Tactile Defensiveness and Discrimination Test – Revised (Foss-Feig J.H. et al., 2012), který kombinuje observační nástroj s rodičovským dotazníkem. Autoři prokázali specifickou asociaci mezi taktilní hyporesponsivitou a jádrovými příznaky autismu – sociálně komunikačním deficitem i stereotypním a repetitivním chováním.

### **5.3. Psychofyziologické metody**

Psychofyziologické metody zkoumají tělesné odpovědi na senzorkou stimulaci zprostředkované reaktivitou autonomního nervového systému, která úzce souvisí s emočními stavy. Několik studií použilo the Sensory Challenge Protocol s protichůdnými výsledky. První studie (Schoen S.A. et al., 2009) se zaměřila na děti mezi 4-15 lety s PAS a poruchou senzorké modulace, které porovnávala se zdravými kontrolami pomocí měření jejich elektrodermální aktivity, jež úzce souvisí s reaktivitou sympatického nervového systému. Děti s PAS vykazovaly normální úroveň habituace, ale nižší základní úroveň arousalu a nižší reaktivitu, specificky na první dva stimuly v každé modalitě. Autoři z výsledků své studie vyvozují, že děti s PAS by mohly mít sníženou schopnost iniciální reakce, a tudíž i zpracování vnějších stimulů. Zajímavým zjištěním bylo, že senzorké symptomy referované v rodičovských dotaznících nekorespondovaly s fyziologickou úrovní arousalu u dětí, což opět poukazuje na rozdíly mezi výsledky referovanými na základě různých metod.

V další studii autoři porovnávali reaktivitu dětí s PAS a zdravých kontrol ve věku mezi 6 – 9 lety na základě jejich kardiologické odpovědi související s aktivitou sympatického a parasympatického nervového systému. U dětí s PAS byla v reakci na sensorické stimuly méně častá respirační sinusová arytmie, tedy ukazatel aktivity parasympatiku, zatímco preejekční perioda, ukazatel aktivity sympatiku, se mezi jednotlivými soubory nelišil. Tyto poznatky naznačují možné specifické narušení parasympatických regulačních mechanismů u PAS.

Laneová a kol. (2012) zkoumali roli reaktivity na sensorické stimuly od základní úrovně až po projevy anxiety u dětí s PAS, s hyperkinetickou poruchou a zdravými kontrolami ve věku 6 – 10 let. Výsledky studie ukazují na přímou souvislost mezi sensorickou hyperresponsivitou referovanou rodiči a anxiety referovanou dětmi samotnými. Dále se na základě výsledků studie autoři domnívají, že prvotní úroveň arousalu ovlivňuje stupeň fyziologické reakce na sensorický vjem, čímž determinuje jak schopnost návratu k základní úrovni nervového systému, tak úzkostné symptomy. Další studie s použitím modifikované verze Sensory Challenge Protocol u dětí s PAS a zdravými kontrolami ve věku mezi 2-5 lety však nenašla žádné rozdíly mezi zkoumanými soubory v psychofyziologických odpovědích na sensorické stimuly ani vzájemnou souvislost mezi těmito odpověďmi a symptomy popisovanými rodiči v rodičovských dotaznících (McCormick C. et al., 2014).

## **6. Nezralí novorozenci jako riziková populace se zvýšenou prevalencí PAS**

Populace předčasně narozených dětí v současné době tvoří nejpočetnější skupinu dětí se zvýšenou prevalencí PAS oproti běžné populaci, její hodnota se udává v rozmezí mezi 3,65% – 12,9% (Hack M. et al., 2009; Johnson S. et al., 2010; Pinto-Martin J.A. et al., 2011; Dudova I. et al., 2014a; Dudova I. et al., 2014b).

### **6.1. Klasifikace předčasně narozených dětí**

Předčasně narozené děti jsou do jednotlivých podskupin rozdělovány jednak podle stupně nezralosti a jednak podle porodní hmotnosti. Stupně nezralosti lze odlišit podle gestačního týdne předčasného porodu na: 1. lehkou nezralost (36.-37. týden těhotenství), 2. střední nezralost (32.-35. týden těhotenství), 3. těžkou nezralost (28.-31. týden těhotenství) a 4. extrémní nezralost (<28. týden těhotenství).

Podle porodní hmotnosti se novorozenci dělí do 4 kategorií: 1. novorozenec s normální porodní hmotností (nad 2500g), 2. novorozenec s nízkou porodní hmotností (1500 až 2500g), 3. novorozenec s velmi nízkou porodní hmotností (1000 - 1500g) a 4. novorozenec s extrémně nízkou porodní hmotností (<1000g).

S rostoucí nezralostí a snižující se porodní hmotností vzrůstá počet zdravotních komplikací a mortalita předčasně narozených dětí. U dětí s porodní hmotností pod 750 g dosahuje mortalita 25-40 %, u dětí s 750-999g 10-20 %. Úmrtnost podstatným způsobem klesá ve skupině dětí s váhou při porodu mezi 1000-1499g (3-5 %) a ve skupině 1500-1999g je již do 1 %. Počet nezralých novorozenců s porodní hmotností do 1500g zůstává v ČR



v posledních letech zhruba stejný, a to přibližně 1,2 % ze všech narozených dětí (Dokoupilová M. et al., 2009).

## **6.2. Výskyt PAS u předčasně narozených dětí**

Problematiku shrnuje ve svém review Hrdlička M. et al., 2012 na základě rozboru celkem osmi studií zaměřených na prevalenci PAS v populaci nezralých novorozenců. Ve všech studiích byl popsán zvýšený záchyt PAS v této rizikové skupině, a to v rozmezí mezi 1-8%. Jednotlivé studie se od sebe metodologicky značně lišily. Pouze studie Pinto-Martinové et al. výsledky úvodního screeningu verifikovala tzv. diagnostickými nástroji "zlatého standardu" (Autism Diagnostic Observation Schedule, ADOS nebo Autism Diagnostic Interview - Revised, ADI-R). V rámci této pennsylvánské studie byl proveden screening regionální kohorty předčasně narozených mezi lety 1984 a 1989 (s porodní váhou < 2000g) ve věku 16 let pomocí SCQ (Social Communication Questionnaire) anebo ASSQ (Autism Spectrum Screening Questionnaire). Ze souboru 623 probandů bylo 60% s pozitivním screeninem a 24% s negativním screeninem vyšetřeno nástroji zlatého standardu ve 21 letech věku. Následně vypočítaná prevalence PAS pro celou kohortu dosahovala 5%.

Hrdlička M. et al. na základě výsledků své rešerše doporučuje, že by skupina předčasně narozených dětí s velmi nízkou a extrémně nízkou porodní váhou měla být prospektivně klinicky sledována se zřetelem na potenciální riziko autismu.

### 6.3. Senzorické abnormality u předčasně narozených dětí

Senzorické symptomy u nezralých novorozenců byly nejčastěji zkoumány prostřednictvím rodičovského dotazníku the Infant/Toddler Sensory Profile (ITSP, Dunn W., 2002). Winnie Dunnová již v roce 2002 popsala některé signifikantní rozdíly u dětí narozených před 38. gestačním týdnem, které tyto děti projevovaly ve svých smyslových reakcích ve věku mezi 0-6 měsíci. Tyto děti vykazovaly tendence k hyperresponsivitě vůči senzorickým stimulům. U stejné skupiny dětí ve věku mezi 7 a 36 měsíci ovšem již žádné významné rozdíly oproti zralým kontrolám autorka nenalezla. Dunnová z toho vyvozuje, že dopad prematurity na abnormality v senzorické reaktivitě slábne s tím, jak dítě získává nové zkušenosti zprostředkované jednotlivými smysly.

Jiní autoři naopak i v tomto věku popisují řadu senzorických atypií. U středně nezralých novorozenců narozených mezi 34.-35. gestačním týdnem byly popsány jednak abnormality ve vyhledávání senzorických zážitků „sensation seeking“ (Case-Smith J. et al., 1998) a jednak atypie v oblasti chuťového a sluchového zpracovávání (Bart O. et al., 2011). Senzorické profily středně a těžce nezralých novorozenců narozených během či před 32. gestačním týdnem byly u téměř 40% z nich atypické (Wickremasinghe A.C. et al.), přičemž se autorům nepodařilo identifikovat žádný specifický perinatální faktor či faktor na straně předčasně narozeného dítěte, který by byl asociovaný s celkově atypickou senzorickou reaktivitou. U těžce nezralých novorozenců narozených před 30. týdnem gestačního věku v porovnání s donošenými kontrolami ve věku 2 let byla na jejich senzorických profilech nalezena různá specifika (Eeles A.L. et al., 2013), která byla asociována jednak s mužským pohlavím, s vyšším sociálním rizikem a delší hospitalizací. Zároveň byly u těchto dětí popsány středně závažné až závažné abnormality v bílé hmotě mozkové. Finská studie recentně popsala, že atypické senzorické zpracovávání je u těžce nezralých novorozenců běžné, a děti

s lézemi na úrovni centrálního nervového systému mají tendenci více projevovat specifické behaviorální odpovědi na smyslové podněty (Rahkonen P. et al., 2015). Žádná z těchto studií se však nezaměřovala na možnou souvislost současného výskytu sensorických abnormalit a autismu u populace předčasně narozených dětí.

### **Senzorické zvláštnosti jako součást autistického fenotypu u předčasně narozených?**

Předčasně narozené děti mají zvýšené riziko vývoje směrem k poruše autistického spektra i přítomnosti sensorických abnormalit. Dosud nezodpovězenou, ale zásadní neznámou zůstává vztah abnormální sensorické reaktivity u předčasně narozených dětí a autismu.

Je možné, že atypické chování v souvislosti se sensorickými podněty může u některých případů vyústit ve falešně pozitivní diagnózu PAS (Rahkonen P. et al.). Stejně tak ale mohou být právě sensorické zvláštnosti důležitou součástí autistického fenotypu přinejmenším u některých z těchto dětí, a jejich správná identifikace tak může vést k dřívějšímu stanovení diagnózy PAS následované časnější intervencí a zlepšením prognózy dítěte.

## 7. Výzkumná část

### 7.1. Cíl práce

Trendem posledního desetiletí je posunout diagnostiku autismu do co nejranějšího věku dítěte. Je prokázáno, že časná diagnostika následovaná adekvátně zvolenou intervencí vede k redukci autistické psychopatologie a významnému zlepšení prognózy dítěte. Snaha o co nejčasnější identifikaci dětí s rizikem rozvoje autismu vedla ke vzniku řady screeningových nástrojů použitelných již před druhým rokem života dítěte a zavedení nových diagnostických postupů. I přes extenzivní výzkumné snahy zatím neexistuje mezinárodní shoda na optimální screeningové metodě. Specifické postavení v časně prezentaci autistické psychopatologie mají sensorické abnormality, které jsou v souvislosti s autismem popisovány již od doby jeho definice jako diagnostické jednotky a ve screeningových dotaznících bývají opomíjeny. Donedávna se vedly spory, zda se jedná o součást jádrového autistického deficitu či o komorbidní fenomén. Nová diagnostická klasifikace DSM-5 již zařazuje sensorické abnormality mezi diagnostická kritéria poruchy autistického spektra.

Sensorické abnormality jsou přítomné u více než 90% dětí s autismem (Leekam, S.R. et al., 2007) a často zasahují i více smyslových oblastí. Vývoj rodičovských dotazníků a jejich standardizace umožnila sensorické symptomy u dětí s PAS kvantitativně porovnat s populačními normami pro dané věkové kategorie. Výzkumy vycházející se standardizovaných dotazníkových metod ukázaly, že 45 – 95% jedinců s poruchou autistického spektra vykazuje vysokou frekvenci sensorických abnormalit, která dosahuje více než 1 směrodatné odchylky (SD) od normy (Baker A.E. et al., 2008; Baranek G.T. et al., 2006; Tomcheck S.D. a Dunn W., 2007).

Jednou z nejvalidnějších takových metod u dětí do 3 let věku je podrobný rodičovský dotazník Infant/Toddler Sensory Profile (ITSP).

Hlavním cílem práce bylo posoudit, zda lze rodičovský dotazník zaměřený na sensorické zpracovávání dítěte Infant/Toddler Sensory Profile (ITSP) doporučit jako vhodný screeningový nástroj k časné detekci poruchy autistického spektra u populace předčasně narozených dětí s porodní hmotností pod 1500g testovaných v korigovaném věku 2 let.

Dalším cílem bylo zjistit, zda případná kombinace určité subškály tohoto dotazníku s dalším screeningovým testem může u stejného souboru dětí zlepšit záchyt poruchy autistického spektra.

Náš tým tak jako vůbec první použil standardizovaný rodičovský dotazník specificky zaměřený na sensorické zpracovávání dítěte ke screeningu autismu u předčasně narozených dětí. Dalšími screeningovými dotazníky použitými ve studii byly již na poli screeningu autismu známé nástroje Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) a Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile-Infant-Toddler Checklist (CSBS-DP-ITC).

## **7.2. Materiál a metody**

### **Soubor**

Novorozenci s velmi nízkou a extrémně nízkou porodní hmotností pod 1500g byli postupně testováni v době od března 2012 do června 2014 ve spolupráci se třemi specializovanými centry pro rizikové novorozence. Na náběru dětí do souboru se podílela Pediatriká klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, Klinika dětského a dorostového lékařství 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné

fakultní nemocnice a Dětská klinika lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Hradci Králové. O výzkumném projektu byli zákonní zástupci všech dětí informováni během pravidelné kontroly probíhající ve 2 letech korigovaného věku. Děti s výrazným postižením, jako je např. dětská mozková obrna či slepota a/nebo hluchota, nebyly do studie zahrnuty. Výzkum byl schválen etickými komisemi všech tří nemocnic (Etická komise pro multicentrické klinické studie Fakultní nemocnice Motol, referenční číslo: EK-372/12, Etická komise Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, referenční číslo: 22/12 a Etická komise Fakultní nemocnice Hradec Králové, referenční číslo: 201209 S13P).

S účastí ve výzkumu souhlasili zákonní zástupci 247 dětí s porodní hmotností nižší než 1500g a podepsali informovaný souhlas. Z tohoto počtu jich celkem 157 (tj. 63,6%) vyplnilo všechny 3 screeningové dotazníky a odeslalo je na Dětskou psychiatrickou kliniku 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol k vyhodnocení. Soubor tvořilo 88 chlapců a 69 dívek korigovaného věku 2 let. Průměrný gestační věk souboru v době porodu byl  $28,2 \pm 2,6$  týdne. Ne všechny případy bylo možno použít k finální analýze. U 5 dětí chyběly informace k jejich zařazení do statistického porovnání jednotlivých screeningových testů. U 23 dětí s pozitivním výsledkem nejméně v jednom screeningovém testu zákonný zástupce nesouhlasil s klinickým vyšetřením na Dětské psychiatrické klinice 2. LF UK a FN Motol a u 3 dětí v dotaznících chyběly informace, které byly zásadní pro další zpracovávání výsledků metodou klasifikačních stromů. Finální soubor tak tvořilo 152 dětí pro základní porovnání jednotlivých dotazníků a 131 dětí pro analýzu nejvhodnější kombinace screeningových dotazníků za účelem nalezení optimálního screeningového nástroje, který by dokázal zlepšit záchyt poruchy autistického spektra.

## Screeningové nástroje

Testovací baterie obsahovala 3 rodičovské dotazníky: Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT; Robins D.L. et al., 2001), Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile-Infant-Toddler Checklist (CSBS-DP-ITC; Wetherby A.M. et al., 2008) a Infant/Toddler Sensory Profile (ITSP; Dunn W., 2002).

**M-CHAT** (Robins D.L. et al., 2001) je široce používaný rodičovský screeningový dotazník, který obsahuje 23 otázek, na které rodič vybírá odpověď ano/ne. Optimální věk dítěte při jeho administraci je 24 měsíců. V dotazníku je zahrnuto 6 tzv. kritických položek a 17 nekritických položek. Za pozitivní screening svědčící pro potenciální riziko poruchy autistického spektra se považuje pozitivita ve dvou kritických položkách nebo ve třech jakýchkoli položkách. V případě positivity screeningového testu se doporučuje provedení telefonického interview. U testu byla jeho hlavní autorkou Dianou Robins popsána dostatečná reliabilita (Cronbachovo alfa = 0,85), vysoká senzitivita (0,87) i specifická (0,99).

**CSBS-DP-ITC** (Wetherby A.M. et al., 2008) je široce koncipovaný screeningový test určený k detekci většího množství poruch jako je celkové vývojové opoždění, vývojové opoždění jazyka a řeči a autismu u dětí ve věku mezi 6 a 24 měsíci. Jedná se o rodičovský dotazník s 24 položkami, který kvantifikačním způsobem hodnotí schopnosti dítěte ve třech doménách – sociálně-emoční komunikace, receptivní a expresivní řeči a symbolického chování. Cut-off skóre pozitivního screeningu je definováno pro každý věk jako hodnota přesahující 1,25 SD od střední hodnoty či jako skóre rovné či nižší desátému percentilu. U dětí v námi zkoumaném věku 2 let se za pozitivní výsledek screeningu považuje celkové skóre 0-41, skóre sociálně-emoční komunikace 0-18, receptivní a expresivní řeči 0-9 a symbolického chování 0-12. U tohoto dotazníku byla popsána vysoká vnitřní konzistence (Cronbachovo alfa se pohybuje mezi 0,86 a 0,92). Senzitivita dotazníku se pohybuje mezi

0,87 a 0,93 a hodnota specificity se uvádí 0,75 (Wetherby A.M. et al., 2008). Pozitivní prediktivní hodnota je 0,75 (Pierce K. et al., 2011).

**ITSP** (Dunn W., 2002) je rodičovský dotazník se 48 položkami, které jsou zaměřeny na reakce a chování v odpovědi na sensorické podněty u dětí ve věku mezi 0 a 36 měsíci.

ITSP je jeden z nejvalidnějších standardizovaných nástrojů, který hodnotí sensorické symptomy u dětí v kojeneckém a batolecím věku. Jedná se o standardizovanou metodu určenou k měření schopnosti sensoricky zpracovávat vnější vjemy a hodnotit jejich vliv na každodenní fungování dítěte. Dotazník vychází z originálního nástroje Sensory Profile a rozšiřuje jej o možnost použití v nižší věkové skupině (Dunn W. a Westman K., 1997). Standardizace nástroje probíhala během let 2000-2001 a v rámci ní bylo vyšetřeno více než 1100 dětí ve věku 0-36 měsíců s normálním vývojem i různými zdravotními obtížemi.

Koncepčně je ITSP založen na Dunnově modelu sensorického zpracování. Dunnová svůj model staví na předpokládané interakci mezi neurologickými prahy a behaviorální odpovědí. Neurologickým prahem Dunnová míní množství stimulů, které jsou nutné k tomu, aby na ně neurální síť odpověděla. Jedná se o kontinuum s velmi vysokými prahy na jednom konci a velmi nízkými prahy na konci druhém. Operace v celém nervovém systému jsou dle Dunnové založené na excitaci a inhibici. K excitaci dochází, pokud jsou neurony aktivované, případně připravené k odpovědi. Inhibice naopak znamená, že pravděpodobnost odpovědi je snižena, či je odpověď blokována. Rovnováha mezi těmito dvěma extrémy je dosahovaná díky modulaci, pod kterou si lze představit schopnost mozku regulovat neurální odpovědi díky jejich facilitaci anebo inhibici. Je-li modulace nenarušená, nervový systém na některé stimuly reaguje, zatímco jiné vypouští, a dítě tak vytváří adaptivní a odpovídající reakci na danou situaci (Dunn W., 2002). Narušení sensorického zpracování se může projevit dvěma



způsoby, a to hyporesponsivitou, tedy nedostatečnou odpovědí na stimulaci, anebo hyperresponsivitou, tedy přehnanou odpovědí na stimulaci.

Behaviorální odpověď a seberegulace se vztahují k tomu, jak dítě reaguje ve vztahu ke svým neurologickým prahům. Pasivní odpovědi vzhledem k prahům značí, že se dítě chová v souladu s nastavením vlastních neurologických prahů, zatímco aktivní odpověď znamená, že svým chováním jde dítě proti svému neurologickému prahu (Dunn W., 2002). Model sensorického zpracovávání podle Winnie Dunn je znázorněn na obrázku č. 3.

**Obr. 3: Model sensorického zpracovávání podle Winnie Dunn (2002)**

		<b>Behaviorální odpověď</b> pasivní vs. aktivní	
		← V souladu s prahem	→ Proti prahu
<b>Neurologický prah</b> ↑ Vysoký ... habituace ↓ Nizký ... senzitivace	<b>Nizká registrace</b> <i>(Low Registration)</i> • Nevnímá sensorické stimuly, pomalá odpověď, nevšímá si ostatních	<b>Vyhledávání sensorických zážitků</b> <i>(Sensation Seeking)</i> • Užívá si sensorické stimuly, sám je podněcuje a vytváří	
	<b>Senzitivita ke stimulům</b> <i>(Sensory Sensitivity)</i> • Rozrušení, <u>dyskomfort</u>	<b>Vyhýbání se sensorickým zážitkům</b> <i>(Sensation Avoiding)</i> • Omezené vystavování se sensorickým stimulům	

Při vyplňování dotazníku ITSP rodiče hodnotí frekvenci chování svého dítěte na pětistupňové škále hodnocením: 1 (téměř vždy), 2 (často), 3 (příležitostně), 4 (zřídka) po 5 (téměř nikdy). Položky jsou rozděleny do pěti smyslových sekcí: sluchové zpracovávání (10 položek), zrakové zpracovávání (7 položek), hmatové zpracovávání (13 položek), vestibulární

zpracovávání (7 položek) a chuťové zpracovávání (7 položek). Dále jsou položky rozděleny do čtyř kvadrantů, které charakterizují neurologické prahy dítěte a jeho behaviorální odpovědi na senzickou stimulaci. Jednotlivými kvadranty jsou: 1) nízká registrace (low registration), 2) vyhledávání senzických zážitků (sensation seeking), 3) senzitivita ke stimulům (sensory sensitivity) a 4) vyhýbání se senzickým zážitkům (sensation avoiding). Skóry na horním poli kontinua značí nižší responsivitu dítěte ve srovnání s jeho vrstevníky, zatímco skóry při dolním konci kontinua znamenají, že je dítě více responsivní než jeho vrstevníci. Skóry z pěti sekcí a ze čtyř kvadrantů jsou interpretovány vzhledem k populačním normám. Skóry pohybující se mezi -1 směrodatnou odchylkou (SD) a +1 SD od průměru reprezentují typickou odpověď. Skóry přesahující oboustranně  $\pm 2$  SD jsou tzv. definitivně abnormální (definite difference), zatímco skóry mezi  $\pm 1$  a  $\pm 2$  SD jsou tzv. pravděpodobně abnormální (probable difference). Skóry pod -1 SD představují častější atypické odpovědi než je tomu u populační normy, neboť ITSP přiřazuje nižší body častějšímu chování. Skóry nad +1 SD představují méně časté atypické odpovědi než je tomu u populační normy, protože ITSP přiřazuje nejvyšší body nejméně častému chování. Reliabilita jednotlivých kompozitních skóru se pohybuje v rozmezí 0,69 – 0,85.

ITSP není primárně určen ke screeningu, proto logicky nejsou autory stanovena kritéria pro jeho pozitivitu. V naší studii jsme se rozhodli za pozitivní výsledek screeningu považovat takový, kdy dítě dosáhne definitivně abnormálního skóre, tedy výsledku přesahujícího 2 SD od populační normy nejméně ve dvou subškálách, přičemž subškálou je myšlena jakákoli z pěti sekcí a/nebo jakýkoli ze čtyř kvadrantů.

## **Proces vyšetření**

Rodiče předčasně narozených dětí s velmi nízkou (tj. < 1500g) a extrémně nízkou (tj. < 1000g) porodní hmotností ve 2 letech korigovaného věku dítěte, kteří souhlasili s účastí ve studii a podepsali informovaný souhlas, obdrželi screeningovou baterii zahrnující 3 rodičovské dotazníky v okolované obálce. Vyplněné dotazníky rodiče dětí zaslali na Dětskou psychiatrickou kliniku 2. LF UK a FN Motol k vyhodnocení. V případě positivity alespoň jednoho ze tří screeningových dotazníků byli rodiče s dítětem pozváni ke klinickému vyšetření 2 specialisty na diagnostiku poruch autistického spektra. V rámci vyšetření byla administrována diagnostická observační metoda „zlatého standardu“ Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G; Lord C. et al., 2000.). Jako rozhodující pro celkovou diagnózu byl koncept tzv. “best estimate clinical diagnosis” (BECD, Kim S.H. a Lord C., 2012), kterému byla dána přednost v případě neshody mezi výsledkem metody ADOS a klinickým zhodnocením. Klinické zhodnocení vycházelo z kritérií MKN-10 a ICD-10.

## **Statistika**

Pro statistické zpracování dat byl použit program SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, verze 22.0) a R (R Core Team, 2015). Pro analýzu souboru byla užitá deskriptivní statistika. Cochranův Q test byl použit k analýze rozdílů v pozitivním screeningu mezi jednotlivými testy. Detailnější párová porovnání mezi jednotlivými testy byla provedena pomocí párového Wilcoxonova znaménkového testu (false discovery rate (FDR) upraveno pro vícenásobné testování).

Další analýza dat byla zpracována s použitím MATLAB R2014a. Klasifikační stromy (Duda R.O. et al., 2001; Rokach L. a Maimon O., 2015; Quinlan J.R., 1986) byly použity za

účelem identifikace slibných škál, případně subškál jednotlivých screeningových testů (M-CHAT, CSBS-DP-ITC a ITSP).

**Klasifikační stromy** jsou matematickou metodou používanou k rozdělení množiny objektů na podmnožiny (třídy) na základě hodnot nominální nebo ordinální diskrétní proměnné (např. správná diagnóza). Klasifikace je založena na hodnotách jednoho nebo více znaků objektů (nebo hodnot specifických škál, popřípadě diagnostických metod). Z diagnostického pohledu může být proměnná definující třídy binární (např. přítomnost/nepřítomnost dané diagnózy), a charakteristické vlastnosti jednotlivých objektů (znaky) mohou být hodnoty/výstupy/skóry diagnostických nebo screeningových nástrojů (metod). V případě, že proměnná definující třídy je binární (tj. v případě, že uvažujeme jen 2 možné třídy), hovoříme o binárních klasifikačních stromech. Právě binární klasifikační stromy jsou použity v této práci – tyto modely hierarchicky volí znaky objektů nejlépe rozlišující mezi uvažovanými třídami (tj. přítomností diagnózy (P) a nepřítomností diagnózy (N)) a hledají prahové hodnoty těchto znaků. Klasifikační strom se v daném uzlu větví na dvě (pod)větvě vzhledem k dané prahové hodnotě (jedna (pod)větev odpovídá např. hodnotám daného znaku vyšším než je prahová hodnota a druhá (pod)větev ostatním hodnotám znaku) a každé (pod)větvě je pak přiřazena nejvhodnější třída. Tento postup je běžný v mnoha diagnostických systémech a metodách v psychologii a medicíně – je založen na hledání znaků s nejlepší rozlišovací schopností (tj. znaků, které nejlépe pomáhají rozlišit mezi lidmi, kterým má být daná diagnóza správně přiřazena a lidmi, kterým přiřazena být nemá) a jejich prahových hodnot. De-facto jde o hledání takových hodnot znaku, které mohou být považovány za hodnoty charakteristické pro danou třídu. V tomto smyslu jsou klasifikační stromy nástrojem pro hledání vhodných prahových hodnot daných škál (hodnot znaků), který není závislý na konkrétní standardizaci použitých měřicích/diagnostických metod. Právě naopak pro diagnostické nebo screeningové nástroje (sloužící k získání hodnot jednotlivých

znaků) pracující s hrubými skóry nebo jejich lineárními transformacemi může být použití klasifikačních stromů považováno za standardizační proceduru (za předpokladu, že vzorek je reprezentativní pro celou relevantní populaci). Klasifikační stromy také umožňují zohlednění rozdílné závažnosti chyb typu falešně negativních (FN) a falešně pozitivních (FP) výsledků diagnostiky/klasifikace zavedením nákladové/penalizační funkce pro tyto chyby.

Výběr znaků nejvhodnějších pro účely klasifikace je realizován krok po kroku minimalizací nákladové funkce nazývané „nečistota“ koncových uzlů (terminal-node impurity), která zohledňuje relativní závažnost FN a FP chyb a je reprezentována váženým součtem FN a FP v koncových uzlech, kde váhy reprezentují závažnost daného typu chyby. V prvním kroku je identifikován znak, jehož použitím dojde k největší redukci hodnoty funkce nečistoty a tento znak je přiřazen kořenovému uzlu vznikající stromové struktury reprezentující klasifikační proces. V tomto uzlu je množina dat rozdělena na dvě disjunktní podmnožiny na základě dané prahové hodnoty identifikovaného znaku. Tato prahová hodnota je stanovena tak, aby nečistota klasifikace ve dvou koncových uzlech (tj. nečistota výsledku klasifikace založené jen na prvním vybraném znaku) byla minimální. Zároveň jsou tak definovány první dvě větve klasifikačního stromu, z nichž každá odpovídá jedné ze tříd. Postup pokračuje analogicky dále v koncových uzlech těchto větví – v těchto uzlech je identifikován další znak, který minimalizuje nečistotu klasifikace v dané (pod)větví klasifikačního stromu a strom je dále větven na základě prahové hodnoty tohoto znaku. Výsledný klasifikační strom je pak grafickou reprezentací samotného klasifikačního procesu. Stává se tedy popisem toho, jak každému objektu přiřadit třídu na základě hodnot zvolených znaků. Abychom minimalizovali riziko přeučení (overfittingu) a abychom získali robustnější klasifikační strom, je výsledek výše popsaného procesu – tj. konečný klasifikační strom „prořezán“. Proces prořezání znamená odstraňování větví a jejich podvětví, které jsou vzdálené od kořene stromu (tj. prvního uzlu stromu). V průběhu analýzy dat bylo za rozumné

prořezání prohlášeno to, které vyústilo v klasifikační strom o třech uzlech umístěných ve dvou hierarchických úrovních. Robustnost námi navrženého prořezaného klasifikačního stromu (znázorněn na obrázku č. 4) byla prověřena a potvrzena „leave-one-out“ křížovou validací (Duda R.O. et al., 2001; Kuncheva L.I. 2000).

### **7.3. Výsledky**

#### **Screeningová baterie jako celek**

Tabulka č. 9 shrnuje četnosti různých kombinací výsledků tří screeningových nástrojů společně s četností každého z příkladů. Z tabulky je zjevné, že všechny tři nástroje se obstojným způsobem shodují v případě negativního výsledku screeningů (N = 94), ale nikoli v případě pozitivního screeningů. Rozdíly mezi jednotlivými testy v případě pozitivního výsledku screeningů byly signifikantní ( $p = 0.008$ ). V párovém srovnání, při použití párového Wilcoxonova znaménkového testu s FDR upraveným pro vícenásobné testování, CSBS-DP-ITC byl vyhodnocen jako signifikantněji více pozitivní než ITSP ( $p = 0.022$ ) i M-CHAT ( $p = 0.022$ ). Rozdíl mezi ITSP a M-CHAT nebyl signifikantní. Nejvíce podobné si byly výsledky pozitivního screeningů u testu M-CHAT a CSBS-DP-ITC (N = 16).

**Tab. 9: Četnosti různých kombinací výsledků tří použitých screeningových nástrojů**

M-CHAT	CSBS-DP-ITC	ITSP	N
0	0	0	94
0	0	1	12
0	1	0	14
0	1	1	5
1	0	0	6
1	1	0	16
1	1	1	5
<b>Celkový počet</b>			152

**Vysvětlivky:** N = počet testovaných dětí, M-CHAT = Modified Checklist for Autism in Toddlers, CSBS-DP-ITC = Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile-Infant-Toddler Checklist, ITSP = Infant/Toddler Sensory Profile

**Poznámky:** 152 ze 157 případů (5 případů bylo vyřazeno pro chybějící data zásadní pro porovnání). Cochranův Q test pro všechny 3 screeningové nástroje:  $Q = 9.77$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.008$ ; párový Wilcoxonův znaménkový test (FDR upraveno pro vícenásobné testování): CSBS-DP-ITC vs. ITSP ( $p = 0.022$ ), CSBS-DP-ITC vs. M-CHAT ( $p = 0.022$ ), ITSP vs. M-CHAT ( $p = 0.522$ ).

Výsledek, kdy screening metodou ITSP byl pozitivní, zatímco screening oběma dalšími nástroji M-CHAT a CSBS-DP-ITC byl negativní, nastal ve 12 případech. Bohužel z těchto 12 případů se 7 nedostavilo k detailnějšímu klinickému zhodnocení. Z těch dětí, které klinické vyšetření absolvovaly, byl autismus u 4 z nich vyloučen jak diagnostickou metodou ADOS, tak při klinickém zhodnocení na základě konceptu „BECD“. Pouze u 1 případu s pozitivním výsledkem screeningu v ITSP a negativními výsledky v obou dalších rodičovských dotaznících byla klinickým vyšetřením potvrzena diagnóza dětského autismu.

Tyto výsledky nepodporují hypotézu, že by dotazník ITSP při námi definované pozitivitě screeningu sám o sobě dokázal odlišit případy s autismem a bez autismu v populaci novorozenců s velmi nízkou a extrémně nízkou porodní hmotností ve 2 letech korigovaného věku.

## **Role Infant/Toddler Sensory Profile**

### ***Proměnné (znaky/škály) používané v analýze***

Naším druhým cílem bylo zjistit, zda některá ze subškál ITSP kombinovaná s jiným screeningovým nástrojem (M-CHAT, CSBS-DP-ITC), případně jeho subškálou dokáže vytvořit efektivní screeningový nástroj určený k identifikaci poruchy autistického spektra, který by dokázal lépe odlišit případy s PAS od případů bez této diagnózy. Za tímto účelem jsme použili metodu klasifikačních stromů na dostupná data (u každého případu byly k dispozici níže uvedené znaky - hodnoty škál a subškál ITSP, M-CHAT a CSBS-DP-ITC, jejich výsledné hrubé skóry (popř. z-skóry), a také finální závěry screeningu s využitím buď jedné z metod nebo jejich kombinací):

- celková skóre M-CHAT, CSBS-DP-ITC (hrubé skóry) – 2 znaky
- dva samostatné hrubé skóry z metody M-CHAT (skór pro kritické otázky a skór pro všechny otázky) – 2 znaky
- hrubý skór jednotlivých subškál CSBS-DP-ITC (subškála sociálně-emoční komunikace, subškála receptivní a expresivní řeči a subškála symbolického chování) – 3 znaky
- skóry jednotlivých subškál ITSP (sluchové zpracovávání, zrakové zpracovávání, hmatové zpracovávání, vestibulární zpracovávání, chuťové zpracovávání, nízká registrace (low registration), vyhledávání sensorických zážitků (sensation seeking),



senzitivita ke stimulům (sensory sensitivity) a vyhýbání se sensorickým zážitkům (sensation avoiding) – 9 znaků

V tomto případě byly hrubé skóry jednotlivých subškál v souladu s manuálem k testu ITSP převedeny na z-skóry.

- výsledky screeningu jednotlivých testů odděleně – 3 znaky
- agregované závěry získané kombinací dvojic testů (screening byl považován za pozitivní, pokud nejméně jeden z dvojice testů v páru byl ve screeningu pozitivní) – 3 znaky
- celkový výsledek screeningu – kombinace všech tří screeningových metod, tj. M-CHAT, CSBS-DP-ITC a ITSP použitých dohromady (screening byl považován za pozitivní v případě, že jakákoli z těchto tří metod byla pozitivní) – 1 znak.

Hrubé skóry ITSP jsme převedli na z-skóry, jelikož diagnostický manuál ITSP (Dunn W., 2002) pracuje se z-skóry. Na rozdíl od diagnostického manuálu ITSP jsme však nepracovali s jejich absolutními hodnotami (tj. se vzdálenostmi hrubých skóru od střední hodnoty vyjádřenými v násobcích SD), ale s jejich původními hodnotami (tj. s hodnotami kladnými i zápornými). Použití absolutních hodnot z-skóru předpokládá symetrii diagnostické síly pozitivních a negativních odchylek od střední hodnoty. Vzhledem k tomu, že předpoklad této symetrie není pro použití klasifikačních stromů tak, jak jsme uvedli výše, podstatný, pracovali jsme jak s pozitivními tak i negativními hodnotami z-skóru. Tento přístup je proto obecnější než přístup navržený v diagnostickém manuálu ITSP, přitom není v protikladu k původnímu vyhodnocení ITSP dle tohoto manuálu, jeho konstrukci ani výpočtu hraničních hodnot (v případě, že diagnostická síla pozitivních i negativních odchylek od střední hodnoty je stejná, nepřicházíme použitím klasifikačních stromů o žádnou informaci; v případě, že pozitivní nebo negativní odchylky jsou silnějším screeningovým indikátorem, můžeme této

asymetrie využít v procesu klasifikace). Celkem bylo pro účely klasifikace uvažováno 23 znaků. Vzhledem k účelu screeningu bylo špatné zařazení do třídy ve smyslu FN chyby považováno za závažnější chybu (s vyšší hodnotou nákladové funkce), než špatné zařazení do třídy ve smyslu FP chyby. Z tohoto pohledu je pak možné definovat optimální klasifikátor jako takový, jehož použitím získáme počet FN co nejbližší nule, zatímco počet FP bude akceptovatelně nízký.

Při výběru těchto 23 znaků jsme obdrželi soubor dat pro námi analyzovaných 131 případů. Za finální diagnózu jsme považovali diagnózu stanovenou dvěma specialisty na diagnostiku poruch autistického spektra vycházející z konceptu „best estimate clinical diagnoses“ (BECD) podloženého výsledkem diagnostické metody zlatého standardu ADOS.

### ***Výsledný klasifikační strom a jeho křížová validace***

Vzhledem k 23 dostupným znakům bylo vygenerováno několik perspektivních klasifikačních stromů s akceptovatelnými charakteristikami a úspěšností klasifikace. Analyzované klasifikační stromy byly prořezány na 2 úrovně (tj. na maximálně 3 rozhodovací uzly) a následně byla jejich robustnost prověřena leave-one-out křížovou validací. Pro každý z prořezaných klasifikačních stromů (a pro jejich křížové validace) byly vypočítány následující charakteristiky: počet FN, počet FP, počet TN, počet TP, přesnost (accuracy), senzitivita, specificita, pozitivní prediktivní hodnota (PPV – positive predictive value), negativní prediktivní hodnota (NPV – negative predictive value), míra FP (FPR – False-positive rate), F-statistika, plocha pod ROC křivkou (AUROC – area under the ROC curve) a Cohenovo kappa – všechny definovány standardním způsobem (Macmillan N.A. a Creelman D.C., 2005).

Aplikací klasifikačních stromů na výše popsanou datovou množinu (data o 23 znacích; 152 případů) a analýzou výsledků jednotlivých klasifikátorů a jejich různě prořezaných verzí jsme identifikovali klasifikační strom prezentovaný na obrázku č. 4 jako nejlepší klasifikátor, který je možné sestrojít, a který zároveň zůstává dostatečně robustní. Povšimněme si, že u tohoto klasifikátoru je možné dosáhnout počtu FN=0 (tedy NPV=1 a Senzitivita=1), přičemž počet FP=18 je přijatelně nízký (připomeňme, že analýza byla prováděna s implicitním předpokladem, že FN chyby jsou závažnější než FP chyby, jelikož cílem screeningu je odhalit pokud možno všechny případy s PAS). Charakteristiky tohoto klasifikátoru jsou shrnuty v tabulce č. 10. Kombinací celkového skóru CSBS-DP-ITC a skóru subškály vyhledávání sensorických zážitků ITSP jsme tak získali screeningový nástroj schopný identifikovat všechny děti s PAS v našem vzorku.

**Tab. 10: Charakteristiky optimálního klasifikátoru vycházejícího z celkového skóru CSBS-DP-ITC a skóru subškály vyhledávání sensorických zážitků ITSP**

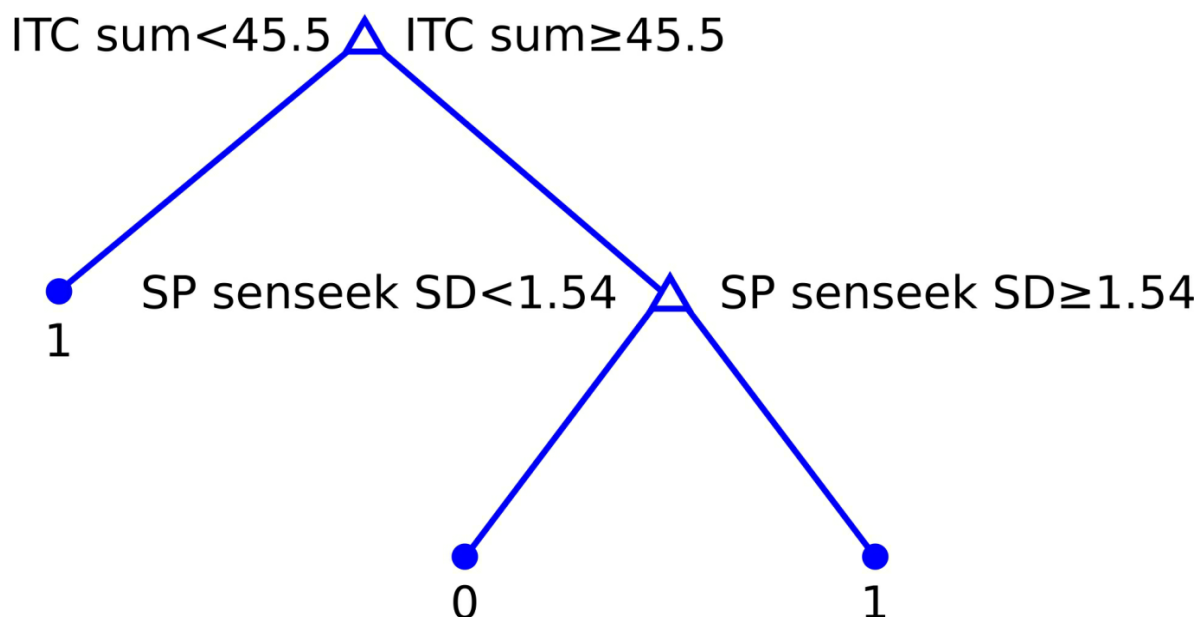
<b>FN</b>	<b>FP</b>	<b>TN</b>	<b>TP</b>	<b>Accuracy</b>	<b>Senzitivita</b>	<b>Specifická</b>
0	18	100	13	0.863	1	0.847
<b>PPV</b>	<b>NPV</b>	<b>FPR</b>	<b>FNR</b>	<b>F- statistika</b>	<b>AUROC</b>	<b>Kappa</b>
0.419	1	0.153	0	0.591	0.710	0.524

**Vysvětlivky:** FN – počet falešně negativních případů, FP – počet falešně pozitivních případů, TN – počet skutečně negativních případů (true negative count), TP – počet skutečně pozitivních případů (true positive count), Accuracy – přesnost, tj. poměr správně screeningem identifikovaných případů vůči celkovému počtu screenovaných jedinců (n): (TN+TP)/n, PPV - pozitivní prediktivní hodnota, NPV - negativní prediktivní hodnota, FPR – False-positive rate (míra falešné positivity), FNR – False-

negative rate (míra falešné negativity), F – statistika – tj.  $2 \times (\text{PPV} \times \text{Sensitivita}) / (\text{PPV} + \text{Sensitivita})$ , AUROC – plocha pod ROC křivkou, Kappa - Cohenovo kappa

Vzhledem k tomu, že klasifikační strom (viz. obrázek č. 4) je prořezán jen na dva rozhodovací uzly, je riziko jeho přeučení relativně malé. Robustnost tohoto nalezeného klasifikátoru (screeningového nástroje) byla potvrzena leave-one-out křížovou validací, technikou používanou k posouzení toho, jak je možné výsledky klasifikace zobecnit na nezávislý vzorek. Hlavním důvodem použití této validační techniky byla snaha posoudit, jak dobře bude navržená klasifikace, v našem případě screening, fungovat v praxi (tj. jak se bude chovat na datech jiných než použitých k návrhu klasifikátoru, nezávisle vybraných ze stejné populace). Validace funguje tak, že dělí datový soubor na dva podsoubory – učící (použitý k návrhu klasifikátoru a určení jeho parametrů – tj. výběru znaků a hraničních hodnot) a validační soubor (použitý k posouzení kvality získaného klasifikátoru) – klasifikátory vytvářené v procesu validace tak nikdy nevyužívají pro své nastavení celý dostupný vzorek. V případě našeho klasifikátoru (obrázek č. 4) leave-one-out křížová validace potvrdila hodnoty jeho charakteristik (tj. FN=0, atd.). To je možné interpretovat tak, že žádný z případů neobsahuje zásadní informaci potřebnou pro svou správnou klasifikaci.

Obr. 4: Navržený klasifikační strom



**Komentář:** První dvě větve jsou určeny hodnotou 45,5 celkového skóru CSBS-DP-ITC (ozn. „ITC sum“). Výsledek screeningu je pozitivní (ozn. 1; levá větev klasifikačního stromu v první úrovni) pro  $ITC\ sum < 45,5$  – tím je definováno také první klasifikační pravidlo. Větev pro  $ITC\ sum \geq 45,5$  (pravá větev klasifikačního stromu v první úrovni) se dále větví na základě hodnoty z-skóru subškály vyhledávání sensorických zážitků ITSP (ozn. „SP senseek SD“) rovné 1,54 na dvě podvětve. Levá podvětve odpovídá  $SP\ senseek\ SD < 1,54$  a označuje negativní výsledek screeningu (ozn. 0), pravá podvětve odpovídá  $SP\ senseek\ SD \geq 1,54$  a reprezentuje pozitivní výsledek screeningu.

Navržený screeningový nástroj (obrázek č. 4) je možné charakterizovat následujícími pravidly:

- 1) **jestliže hodnota celkového skóru CSBS-DP-ITC je menší než 45,5, pak výsledek screeningu je *pozitivní*,**

- 2) **jestliže hodnota celkového skóru CSBS-DP-ITC je vyšší nebo rovna 45,5 a z-skór subškály vyhledávání sensorických zážitků ITSP je větší nebo roven 1,54, výsledek screeningu je *pozitivní*,**
- 3) **jinak je výsledek screeningu *negativní*.**

Povšimněme si, že celkový skór CSBS-DP-ITC (ITC sum) indikuje dle diagnostického manuálu pozitivní výsledek screeningu při hodnotách nižších nebo rovných 42. Námí navržený klasifikační strom (obrázek č. 4) pracuje s prahovou hodnotou 45,5 pro tuto škálu. Vzhledem k tomu, že tato hodnota je vyšší než hodnota uváděná v diagnostickém manuálu CSBS-DP-ITC, každé dítě, pro něž by screening s využitím CSBS-DP-ITC vycházel pozitivní, by dosáhlo pozitivního výsledku screeningu také v námí navrženém klasifikátoru. Vzhledem k tomu, že hodnota uvažovaná v navrženém klasifikátoru je vyšší, než hodnota v diagnostickém manuálu CSBS-DP-ITC, je možné námí navržený klasifikátor považovat za „konzervativnější“ (tj. námí navržený klasifikátor vyústí v pozitivní výsledek screeningu i pro některé z dětí, u kterých by dle standardního použití CSBS-DP-ITC screening pozitivní nevycházel. To je v souladu s naším předpokladem, že FN chyby představují zásadnější problém než FP chyby – náš klasifikátor je tedy „opatrnější“ než CSBS-DP-ITC samotné (potenciálně vyjde screening s využitím námí navrženého klasifikátoru pozitivní u více dětí než čisté použití CSBS-DP-ITC, na druhou stranu ale námí navržený klasifikátor s prahovou hodnotou 45,5 pro ITC sum identifikuje stejně TP nebo více, než CSBS-DP-ITC s prahovou hodnotou 42 pro ITC sum).

Jednotlivé položky subškály vyhledávání sensorických zážitků (sensation seeking) ITSP jsou názorně shrnuty v tabulce č. 11. Jak lze vidět, jedná se o snadno identifikovatelné projevy chování ve studované věkové skupině.

**Tab. 11: Subškála „vyhledávání sensorických zážitků“ (sensation seeking)**

Číslo položky	Sensation Seeking – jednotlivé položky
6	Mé dítě rádo dělá ústy nějaké zvuky.
12	Mé dítě hledá způsoby, jak dělat hluk s hračkami.
14	Mé dítě se rádo dívá na pohybující se nebo točící se předměty (např. ventilátor, hračky s kolečky, stolní větráky).
15	Mé dítě se rádo dívá na blýskavé předměty.
19	Mé dítě si rádo prohlíží vlastní odraz v zrcadle.
20	Mé dítě v televizi upřednostňuje jasně barevné programy, co mají spád.
31	Mé dítě si rádo hraje s jídlem.
32	Mé dítě vyhledává příležitosti, aby cítilo vibrace (např. reproduktory, pračka, sušička).
34	Mé dítě rádo při koupání cáká.
35	Mé dítě používá ruce k prozkoumávání jídla a jiných struktur.
37	Mé dítě má rádo fyzickou aktivitu (např. skákání, zvedání do výšky).
38	Mé dítě má rádo rytmické aktivity (např. houpání, kolébání, jízdy autem).
42	Mé dítě olizuje/žvýká předměty, které nejsou k jídlu.
43	Mé dítě si vkládá předměty do úst.

### ***Interpretace nalezeného klasifikačního stromu***

Dle diagnostického manuálu ITSP pro daný věk dítěte jsou hrubé skóry mimo interval [střední hodnota – 2SD; střední hodnota + 2SD] považovány za “definitivně abnormální” (odpovídající interval hodnot pro z-skóry je [-2;2]). Námi navržený klasifikátor považuje za hraniční hodnotu z-skóru 1,54 (v tomto případě pro subškálu vyhledávání sensorických zážitků - sensation seeking ITSP). Hodnoty subškály sensation seeking dosahující SD rovnu

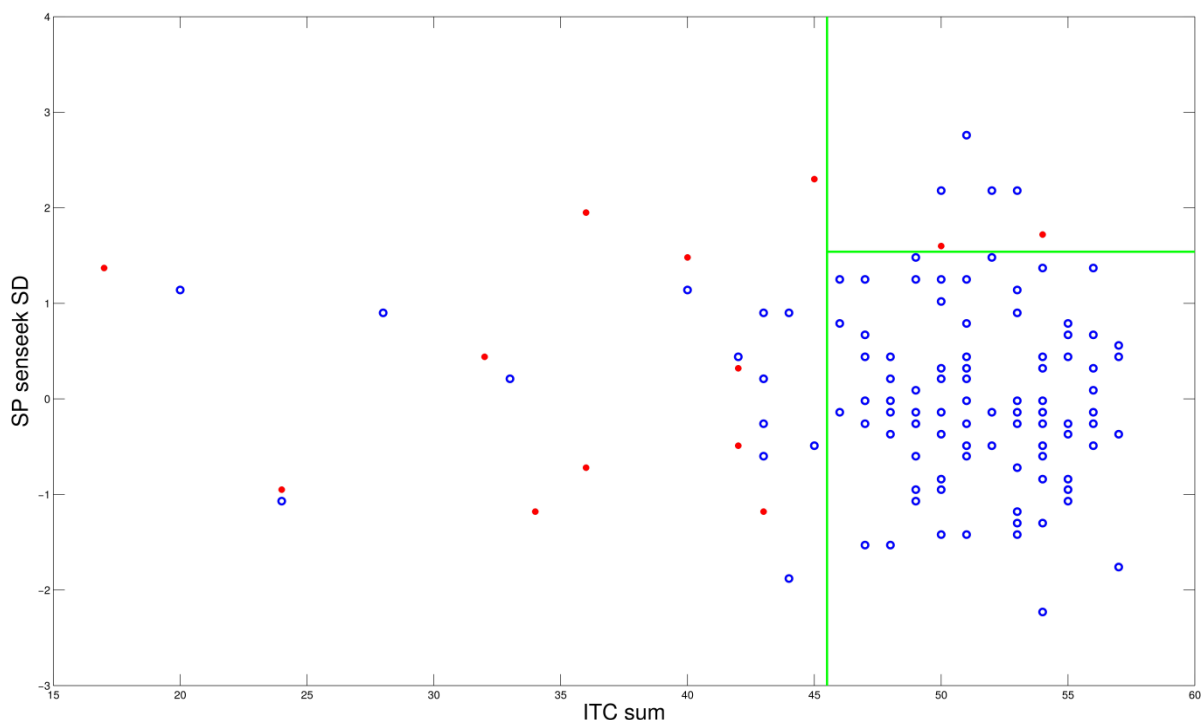
1,54 nebo vyšší indikují pozitivní výsledek screeningu (v druhé úrovni klasifikačního stromu, tj. pro děti, pro které  $ITC\ sum \geq 45.5$ ). V nadprůměrných hodnotách skóru subškály pro vyhledávání sensorických zážitků ITSP je tedy náš klasifikátor opět „konzervativnější“ než původní cut-off pro pozitivní screening, který jsme sami definovali. Je však třeba si povšimnout, že negativní odchylky od střední hodnoty (hodnoty nižší než střední hodnota škály, tj. hyperresponsivita podle ITSP) v našem klasifikátoru nemají diagnostický význam pro účely správné klasifikace. Obrázek č. 5 ilustruje tuto situaci – je z něj jasně patrné, že negativní hodnoty z-skóru pro SP senseek SD (tj. hodnoty z-skóru subškály vyhledávání sensorických zážitků ITSP) mají v našem vzorku malou až žádnou klasifikační hodnotu (tj. u dětí s PAS, které nezachytí screening na základě ITC s prahovou hodnotou 45,5, se vyskytují jen vyšší (kladné) hodnoty z-skóru SP senseek SD). Toto je jasným argumentem pro používání čistých z-skórů namísto jejich absolutních hodnot pro účely klasifikace s využitím ITSP (minimálně v našem případě).

Obrázek č. 5 ilustruje graficky screeningová pravidla 1, 2 a 3 – hodnoty celkového skóru CSBS-DP-ITC (na vodorovné ose, ozn. ITC sum) jsou zde vyobrazeny proti hodnotám z-skóru subškály pro vyhledávání sensorických zážitků ITSP (svislá osa, ozn SP senseek SD); červené plné body reprezentují děti s PAS, modré body bez výplně pak děti bez PAS. Výsledný klasifikační strom identifikoval dva znaky relevantní pro účely klasifikace – hodnotu *ITC sum* a hodnotu *SP senseek SD* - oba tyto znaky mají klasifikační hodnotu. V první úrovni je datový soubor rozdělen na 2 podsoubory vzhledem k ITC sum (svislá dělicí čára odpovídající hodnotě ITC sum 45,5) – případům s hodnotou ITC sum nalevo od této dělicí čáry klasifikátor přiřazuje pozitivní výsledek screeningu na PAS. U případů napravo od této dělicí čáry pak klasifikátor zjišťuje hodnotu SP senseek SD a těm, které mají hodnotu na této škále vyšší než 1,54 (leží nad vodorovnou zelenou dělicí čarou), přiřadí také pozitivní výsledek screeningu. Ostatním případům je našim klasifikátorem přiřazen negativní výsledek



screeningu. Povšimněme si také, že pokud bychom uvažovali i negativní z-skóry SP senseek SD jako vhodný indikátor pro přítomnost PAS (tj. mimo hodnot větších než 1,54, také hodnoty menší než -1,54, což by odpovídalo použití absolutních hodnot z-skóru, jako je tomu v diagnostickém manuálu ITSP), pak by počet FP výrazně narostl, aniž by se zlepšila úspěšnost screeningu měřená pomocí TP. Také je třeba si uvědomit, že z klinického hlediska pracuje náš klasifikátor se 4 znaky - subškálou pro vyhledávání sensorických zážitků ITSP a třemi subškálami CSBS-DP-ITC (subškála sociálně-emoční komunikace, subškála receptivní a expresivní řeči a subškála symbolického chování – právě součet jejich hrubých skóre tvoří celkový skóre CSBS-DP-ITC).

**Obr. 5: Vizualizace fungování navrženého screeningového nástroje na vzorku dat**



**Komentář:** Vertikální zelená dělicí čára reprezentuje screeningové pravidlo č. 1), horizontální zelená dělicí čára pak pravidla 2) a 3). Případy s PAS jsou reprezentovány plnými červenými body, případy bez PAS modrými body bez výplně. Horizontální osa „ITC sum“ reprezentuje hodnoty celkového

skóru CSBS-DP-ITP; vertikální osa „SP senseek SD“ reprezentuje hodnoty z-skóru subškály pro vyhledávání sensorických zážitků ITSP.

#### **7.4. Diskuse**

Předčasně narozené děti mají zvýšené riziko jak vývoje poruchy autistického spektra (Hack M. et al., 2009; Johnson S. et al., 2010; Pinto-Martin J.A. et al., 2011; Dudova I. et al., 2014a; Dudova I. et al., 2014b), tak i přítomnosti zvláštností v sensorickém vnímání (Bart O. et al., 2011; Wickremasinghe A.C. et al., 2013; Eeles A.L. et al., 2013; Rahkonen P. et al., 2015). Role sensorických abnormit v případě zvýšené prevalence PAS v populaci nedonošenců není zatím hlouběji pochopena. Je známo, že v případě autismu největší množství důkazů podporuje teorii o hyporesponsivitě vůči sensorickým stimulům, zatímco teorie podporující opačný trend, tedy hyperresponsivitu a neschopnost habituace u autismu nemá v literatuře dostatečnou oporu (Rogers S.J. a Ozonoff S., 2005). Při pokusu o konkretizaci a kvantifikaci sensorických abnormit Ben-Sassonová et al. došli k výsledkům, že děti s PAS se od zdravých vrstevníků signifikantně odlišují především v přítomnosti a četnosti hyporesponsivity, následované hyperresponsivitou a vyhledáváním sensorických zážitků (sensation seeking) (Ben-Sasson A. et al., 2009).

Abnormity v sensorickém zpracování byly u předčasně narozených dětí opakovaně popsány, aniž by byly dávány do přímé souvislosti s možností diagnózy PAS a aniž by byl nalezen určitý shodný trend v oblasti smyslového vnímání u této skupiny (Bart O. et al., 2011; Wickremasinghe A.C. et al., 2013; Eeles A.L. et al., 2013; Rahkonen P. et al., 2015). U některých nedonošenců byly popsány specifické neurologické abnormity, které by mohly být podkladem abnormální smyslové symptomatiky. Jedná se o střední až závažné abnormity

v bílé hmotě mozkové (Eeels A.L. et al., 2013) a neonatální neuroanatomické léze (Rahkonen P. et al., 2015).

Domníváme se, že abnormální sensorické zpracovávání může být velmi důležitou součástí obrazu poruchy autistického spektra přinejmenším u některých z předčasně narozených dětí, zatímco u jiných může přítomnost sensorických anomálií vést k falešně pozitivní diagnóze PAS, jak naznačují i někteří další autoři (Wickremasinghe A.C. et al., 2013; Rahkonen P. et al., 2015). Síla naší studie spočívá v tom, že všechny děti s pozitivním výsledkem screeningu v jakémkoli ze tří použitých testů byly pozvány k detailnímu diagnostickému zhodnocení, na základě kterého byla diagnóza PAS potvrzena či vyvrácena.

Screeningový potenciál samotného testu ITSP u populace předčasně narozených dětí se na základě našich výsledků ukázal jako nevelký. Nicméně stále vidíme jedinečnou roli v použití tohoto nástroje buď jako celku, případně některé z jeho subškál v kombinaci s dalším screeningovým testem k identifikaci některých případů s PAS v populaci předčasně narozených dětí. Tento předpoklad vychází z výsledků dosud publikovaných studií, které našly sensorické abnormality u 45-95% dětí s PAS (Leekam S.R. et al., 2007; Baker A.E. et al., 2008; Baranek G.T. et al., 2006; Tomcheck S.D. a Dunn W., 2007), s čímž kontrastuje nedostatečné zastoupení otázek na sensorické abnormality ve screeningových dotaznících.

V naší analýze jsme použili metodu klasifikačních stromů k prozkoumání veškerých možných kombinací celkových výsledků testů i hodnot jednotlivých subškál všech tří screeningových testů (celkem 23 znaků), abychom našli optimální screeningový nástroj pro náš soubor. V souladu s klinickou praxí jsme za optimální screening považovali takový, u kterého se počet falešně negativních případů blíží nule a počet falešně pozitivních případů je co možná nejnižší. Na základě tohoto přístupu jsme jako optimální screening identifikovali tu variantu, kdy celkové skóre škály CSBS-DP-ITC dosahuje méně než 45,5 bodů, anebo

celkové skóre škály CSBS-DP-ITC je rovno či vyšší 45,5 bodu a zároveň hodnota subškály „vyhledávání sensorických zážitků“ (sensation seeking) je rovna či vyšší než 1,54. Tento výsledek potvrzuje náš teoretický předpoklad, že abnormální sensorické zpracovávání může pomoci identifikovat některé případy předčasně narozených dětí s PAS. Celkové skóre testu CSBS-DP-ITC, které v naší studii označujeme za pozitivní screening (45,5 bodu), je vyšší než skóre pozitivního screeningu doporučené autory (které je u dvouletých dětí rovno či nižší než 42) (Wetherby A.M. et al., 2008). Náš screening má tudíž kapacitu identifikovat více dětí s PAS, než je tomu v případě autory doporučeného cut-off.

Zásadní význam subškály „vyhledávání sensorických zážitků“ (sensation seeking) je ovšem poměrně překvapující, vzhledem k tomu, že hodnota této subškály odpovídající  $\geq 1.54$  znamená, že se dítě do tohoto chování zapojuje méně často než jeho zdraví vrstevníci. Na druhou stranu v publikované literatuře jsou to právě odchylky ve vyhledávání sensorických zážitků u dětí s PAS, které jsou nejméně konzistentní. Ermer a Dunnová zjistili, že nižší incidence vyhledávání sensorických zážitků byla hlavní charakteristikou, která při použití testu Sensory Profile odlišovala děti s PAS jak od typicky se vyvíjejících kontrol, tak i od dětí s poruchou aktivity a pozornosti. Na základě těchto výsledků následně autoři navrhli, že právě díky své schopnosti diskriminovat mezi jednotlivými skupinami by Sensory Profile mohl být užitečným nástrojem screeningu PAS a případně též ADHD (Ermer J. a Dunn W., 1998). Později však Dunnová nenašla rozdíly v hodnotách subškály „vyhledávání sensorických zážitků“ (sensation seeking) u dětí v batolecím věku s PAS oproti typicky se vyvíjejícím kontrolám při použití Infant/Toddler Sensory Profile. V dalších studiích byla dokonce popsána vyšší incidence vyhledávání sensorických zážitků u dětí s PAS v porovnání s typicky se vyvíjejícími vrstevníky (Dunn W. et al., 2002; Watling R.L. et al., 2001). Ben-Sassonová se domnívá, že tyto nesrovnalosti v roli vyhledávání sensorických zážitků u dětí s PAS mohou souviset s širokým věkovým rozmezím dětí ve zmiňovaných studiích, které se pohybuje mezi

3-15 lety (Ben-Sasson A., 2009). Ben-Sassonová zdůrazňuje, že batolata s PAS se od zdravých vrstevníků nejvíce odlišovala právě v jejich nízké frekvenci vyhledávání sensorických zážitků, což je výsledek, který je plně v souladu s výsledky naší studie u věkově odpovídající populace. Chronologický věk se ukázal jako jediný faktor, který se podílí na variabilitě vyhledávání sensorických zážitků u osob s PAS. Tyto výsledky mohou být tudíž interpretovány tak, že intenzita a frekvence vyhledávání sensorických zážitků s věkem roste. Toto chování se u dětí s PAS nemusí natolik lišit od zdravých vrstevníků ve své frekvenci (na což se zaměřuje ITSP), ale ve své kvalitě (Ben-Sasson A. et al., 2007)

Snížený výskyt vyhledávání sensorických zážitků tak může být právě tím zásadním znakem, který dokáže rozlišit mezi předčasně narozenými dětmi, u kterých je současně přítomna porucha autistického spektra a těmi bez této poruchy v případě, že nebyly správně identifikovány screeningovým dotazníkem CSBS-DP-ITC.

Výsledky naší studie mohou do budoucna podnítit další vývoj screeningových testů určených k identifikaci poruch autistického spektra, s důrazem na zahrnutí otázek zaměřených na vyhledávání sensorických zážitků, a to jak na jejich frekvenci, tak především na jejich kvalitě. Předtím, než bude možno doporučit zavedení takových metod do klinické praxe, bude potřeba replikace našich výsledků u námi testované specifické populace a potažmo též u obecné populace. Domníváme se, že použití screeningových instrumentů u nezralých novorozenců, u kterých se PAS vyskytují zhruba desetkrát častěji než v běžné populaci, signifikantně nehendikepuje naše data díky tomu, že v této specifické skupině dětí stačí menší množství probandů k obdržení spolehlivých výsledků (Dudova I. et al., 2014b).

Limitací naší studie je poměrně velké množství dětí s pozitivním screeningem, které nepodstoupily klinické zhodnocení díky nezájmu svých rodičů (23 dětí z 56, tj. 41,4%). Tento problém je ovšem pro studie s podobným designem typický. U jediné studie, u které byli

stejně jako u nás pozitivně screenující nedonošenci dále sledováni (Guy A. et al., 2015), byl počet dětí, které ze studie vypadly z důvodu nezájmu rodičů 14%, a to přesto, že se jednalo o sledování cestou telefonického interview, které je zajisté pro rodiče o mnoho pohodlnější a méně náročné, než klinické vyšetření na specializovaném pracovišti, jak tomu bylo v naší studii.

### **7.5. Závěr**

V posledních desetiletích sílí tlak na co nejčasnější diagnostiku poruch autistického spektra, která je jedním ze zásadních prediktorů pozitivního vývoje dítěte. Je prokázáno, že časná diagnostika následovaná adekvátně zvolenou intervencí vede k redukcí autistické psychopatologie a významnému zlepšení prognózy dítěte.

Přes historické nejasnosti ohledně jejich významu a postavení jsou dnes sensorické abnormality již oficiálně zařazeny mezi diagnostická kritéria pro PAS v novém americkém klasifikačním systému DSM-5 (DSM-5, 2013). Sensorické abnormality mohou být patrné ještě před stanovením diagnózy autismu (Schaaf R.C. a Lane A.E., 2015) a jejich správná identifikace tak může usnadnit časnou diagnostiku. Sensorické abnormality jsou přítomné u více než 90% dětí s autismem (Leekam S.R. et al., 2007) a často zasahují i více smyslových oblastí. Vývoj rodičovských dotazníků a jejich standardizace umožnila sensorické symptomy u dětí s PAS kvantitativně porovnat s populačními normami pro dané věkové kategorie. Výzkumy vycházející se standardizovaných dotazníkových metod ukázaly, že 45 – 95% jedinců s poruchou autistického spektra vykazuje vysokou frekvenci sensorických abnormalit, která dosahuje více než 1 směrodatné odchylky (SD) od normy (Baker A.E. et al., 2008; Baranek G.T. et al., 2006; Tomcheck S.D. a Dunn W., 2007).

S ohledem na zmíněné skutečnosti proto mezi poměrně velkým počtem screeningových metod, jejichž množství se stále zvyšuje, postrádáme metodu, která by ve významné míře zohledňovala přítomnost sensorických abnormit jako potenciálního prediktoru diagnózy PAS. Hlavním cílem naší práce bylo posoudit, zda lze rodičovský dotazník zaměřený na sensorické zpracovávání dítěte Infant/Toddler Sensory Profile (ITSP) doporučit jako vhodný screeningový nástroj k časně detekci poruchy autistického spektra u populace předčasně narozených dětí s porodní hmotností pod 1500g testovaných v korigovaném věku 2 let. Dalším cílem bylo zjistit, zda případná kombinace určité subškály tohoto dotazníku s dalším screeningovým testem, popřípadě jeho subškálou, může u stejného souboru dětí zlepšit záchyt poruchy autistického spektra. Náš tým tak jako vůbec první použil standardizovaný rodičovský dotazník specificky zaměřený na sensorické zpracovávání dítěte ke screeningu autismu u předčasně narozených dětí.

Výsledky naší studie nepodporují hypotézu, že by dotazník ITSP při námi definované pozitivitě screeningu sám o sobě dokázal odlišit případy s autismem a bez autismu v populaci novorozenců s velmi nízkou a extrémně nízkou porodní hmotností ve 2 letech korigovaného věku.

V případě použití jedné samostatné subškály „vyhledávání sensorických zážitků“ (sensation seeking) ITSP v kombinaci se screeningovým testem CSBS-DP-ITC, se přesnost (accuracy) identifikace PAS u populace předčasně narozených dětí výrazným způsobem zvýšila.

Na základě našich výsledků lze zhodnotit, že kombinace metod se zahrnutím metody specificky zaměřené na sensorické abnormity vede k přesnějšimu výsledku screeningu. Dotazník ITSP je poměrně dlouhý a náročný na vyhodnocení. Je proto velkou výhodou, že výsledky screeningu se výraznějilepší právě při použití jediné jeho subškály. Subškála

„vyhledávání sensorických zážitků“ (sensation seeking) ITSP zahrnuje celkem 14 snadno administrovatelných položek. Výsledky naší studie současně podporují předpokládaný význam sensorických abnormalit v časně identifikaci PAS. Zahrnutí většího množství otázek pokrývajících sensorické abnormality, specificky ty, které jsou součástí vyhledávání sensorických zážitků, a to jak z kvantitativního, tak především z kvalitativního pohledu, může vést v budoucnu k vývoji efektivnějších screeningových nástrojů a tím i zlepšení časně identifikace a potažmo diagnostiky poruch autistického spektra.



## Literatura

*Tento nečíslovaný seznam literatury obsahuje celkem 222 odkazů.*

Abrahams, B.S., Geschwind, D.H. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nature Reviews Genetics*. 2008; 9(5):341-355.

Adrien, J. L., Lenoir, P., Martineau, J., et al. Blind ratings of early symptoms of autism based upon family home movies. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1993;32:617-626.

Allison, C., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., et al. The Q-CHAT (Quantitative CHecklist for Autism in Toddlers): a normally distributed quantitative measure of autistic traits at 18-24 months of age: preliminary report. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2008;38:1414-1425.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, 3<sup>rd</sup> Edition (DSM-III)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1980.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> Edition (DSM-IV)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1994.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> Edition (DSM-5)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013.

Ashburner, J., Ziviani, J., Rodger, S. Sensory processing and classroom emotional, behavioral, and educational outcomes in children with autism spectrum disorder. *American Journal of Occupational Therapy*. 2008;62(5):564-573.

Asperger, H. Die autistischen Psychopathen im Kindersalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1944;117:76-136.

Baghdadli, A., Picot, M.C., Pascal, C., Pry, R., Aussilloux, C.: Relationship between age of recognition of first disturbances and severity in young children with autism. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2003;12:122-127.

Baio, J. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *Summaries of the Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) of the Centers for Disease Control and Prevention*. 2014;63(2):1-21.

Baird, G., Charman, T., Baron-Cohen, S., et al. A screening instrument for autism at 18 months of age: a 6-year follow-up study. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2000;39:694-702.

Baird, G., Simonoff, E., Pickles, A., et al. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet*. 2006;368:210-215.

Baker, A.E., Lane, A., Angley, M.T., Young, R.L. The relationship between sensory processing patterns and behavioural responsiveness in autistic disorder: a pilot study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2008;38(5):867-875.

Baranek, G. T. Autism during infancy: a retrospective video analysis of sensory-motor and social behaviors at 9-12 months of age. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1999;29:213-224.

Baranek, G.T., Boyd, B.A., Poe, M.D., David, F.J., Watson, L.R. Hyperresponsive sensory patterns in young children with autism, developmental delay, and typical development. *American Journal of Mental Retardation*. 2007;112(4):233-245.

Baranek, G.T., David, F.J., Poe, M.D., Stone, W.L., Watson, L.R. Sensory experience questionnaire: Discriminating sensory features in young children with autism, developmental

delays, and typical development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2006;47(6):591–601.

Baranek, G.T., Watson, L.R., Boyd, B.A., Poe, M.D., David, F.J., McGuire, L. Hyporesponsiveness to social and nonsocial sensory stimuli in children with autism, children with developmental delays, and typically developing children. *Development and Psychopathology*. 2013;25(2):307-320.

Barbaro, J., Dissanayake, C. Prospective identification of autism spectrum disorders in infancy and toddlerhood using developmental surveillance: the social attention and communication study. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 2010;31(5):376-385.

Barbaro, J., Ridgway, L., Dissanayake, C. Developmental surveillance of infants and toddlers by maternal and child health nurses in an Australian community-based setting: promoting the early identification of autism spectrum disorders. *Journal of Pediatric Nursing*. 2011;26(4):334-347.

Baron-Cohen, S., Allen, J., Gillberg, C. Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack, and the CHAT. *British Journal of Psychiatry*. 1992;162:839-843.

Baron-Cohen, S., Cox, A., Baird, G., Swettenham, J., Nightingale, N., Morgan, K. Screening for autism in a large population at 18 months of age: An investigation of the CHAT (Checklist for Autism in Toddlers). *British Journal of Psychiatry*. 1996;168:158-163.

Baron-Cohen, S., Scott, F.J., Allison, C., et al. Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. *British Journal of Psychiatry*. 2009;194:500-509.

Bart, O., Shayevits, S., Gabis, L.V., Morag, I. Prediction of participation and sensory modulation of late preterm infants at 12 months: a prospective study. *Research of Developmental Disabilities*. 2011;32:2732–2738.

- Ben-Sasson, A., Cermak, S.A., Orsmond, G.I., et al. Extreme sensory modulation behaviors in toddlers with autism spectrum disorders. *American Journal of Occupational Therapy*. 2007;61(5):584-592.
- Ben-Sasson, A., Habib, S., Tirosh, E. Feasibility and validity of early screening for identifying infants with poor social-communication development in a well-baby clinic system. *Journal of Pediatric Nursing*. 2014;29(3):238–247.
- Ben-Sasson, A., Hen, L., Fluss, R., Cermak, S.A., Engel-Yeger, B., Gal, E. A meta-analysis of sensory modulation symptoms in individuals with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2009;39:1–11.
- Beranová, Š., Hrdlička, M. Časná diagnostika a screening dětského autismu. *Československá psychologie*. 2012;56(2):167-177.
- Bergman, P., Escalona, S.K. Unusual sensitivities in very young children. *Psychoanalytic Study of the Child*. 1949;3(4):333-352.
- Bernabei, P., Cerquiglini, A., Cortesi, F., D’Ardia, C. Regression versus no regression in the autistic disorder: developmental trajectories. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2007;37:580-588.
- Berument, S.K., Rutter, M., Lord, C., Pickles, A., Bailey, A. Autism screening questionnaire: diagnostic validity. *British Journal of Psychiatry*. 1999;175:444–451.
- Boyd, B.A., Baranek, G.T., Sideris, J., et al. Sensory features and repetitive behaviors in children with autism and developmental delays. *Autism Research*. 2010;3(2):78-87.
- Bölte, S., Bartl-Pokorny, K.D., Jonsson, U., et al. How can clinicians detect and treat autism early? Methodological trends of technology use in research. *Acta Paediatrica*. 2016;105(2):137-44.

Brock, M.E., Freuler, A., Baranek, G.T., Watson, L.R., Poe, M.D., Sabatino A. Temperament and sensory features of children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2012;42(11):2271-2284.

Bryson, S.E., Rogers, S.J., Fombonne, E. Autism spectrum disorders: early detection, intervention, education, and psychopharmacological management. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2003;48:506-516.

Bryson, S. E., Zwaigenbaum, L., Brian, J., et al. A prospective case series of high-risk infants who developed autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2007; 37:12-24.

Bryson, S.E., Zwaigenbaum, L., McDermott, C., et al. The autism observation scale for infants: scale development and reliability data. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2008;38:731–738.

Buitelaar, J., Van der Gaag, R., Klin, A., Volkmar, F. Exploring the boundaries of pervasive developmental disorder not otherwise specified: Analyses of data from DSM-IV autistic disorder field trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1999;29:33-43.

Canal-Bedia, R., Garcia-Primo, P., Martin-Cilleros, M.V., et al. Modified checklist for autism in toddlers: cross-cultural adaptation and validation in Spain. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2011;41(10):1342-1351.

Carpenter, M., Nagell, K., Tomasello, M. Social cognition, joint attention, and communicative competence from 9 to 15 months of age. *Monographs of the Society for Research in Child Development*. 1998;63(4):1-143.

Case-Smith, J., Butcher, L., Reed, D. Parents' report of sensory responsiveness and temperament in preterm infants. *American Journal of Occupational Therapy*. 1998;52:547–555.

Crane, L., Goddard, L., Pring, L. Sensory processing in adults with autism spectrum disorders. *Autism*. 2009;13(3):215-228.

Dawson, G. Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. *Developmental Psychopathology*. 2008;20:775-803.

Dawson, G., Lewy, A. Arousal, attention, and the socioemotional impairments of individuals with autism. In G. Dawson (Ed.), *Autism: Nature, diagnosis, and treatment* (pp. 49-74). New York: Guilford; 1989.

Dawson, G., Toth, K., Abbott, R., et al. Early social attention impairments in autism: social orienting, joint attention, and attention to distress. *Developmental Psychology*. 2004;40(2):271-283.

De Bildt, A., Sytema, S., Ketelaars, C., et al. Interrelationship between Autism Diagnostic Observation Schedule – Generic (ADOS-G), Autism Diagnostic Interview – Revised (ADI-R), and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) classification in children and adolescents with mental retardation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2004;34:129-137.

De Giacomo, A., Fombonne, E. Parental recognition of developmental abnormalities in autism. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 1998;7:131-136.

De La Marche, W., Steyaert, J., Noens, I. Atypical sensory processing in adolescents with an autism spectrum disorder and their non-affected siblings. *Research of Autism Spectrum Disorders*. 2012;6:639-645.

Dereu, M., Raymaekers, R., Warreyn, P., Schietecatte, I., Meirsschaut, M., Roeyers, H. Can child care workers contribute to the early detection of autism spectrum disorders? A comparison between screening instruments with child care workers

versus parents as informants. *Journal of Autism and Developmental Disorders*.

2012;42(5):781-796.

Dereu, M., Warreyn, P., Raymaekers R, et al. Screening for autism spectrum disorders in Flemish day-care centres with the checklist for early signs of developmental disorders.

*Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2010;40:1247–1258.

DesLauriers, A.M., Carlson, C.F. *Your child is asleep: Early infantile autism*. Homewood, IL:

Dorsey Press; 1969.

Dietz, C., Swinkels, S., van Daalen, E., van Engeland, H., Buitelaar, J.K. Screening for autistic spectrum disorder in children aged 14-15 months. II: population screening with the Early Screening of Autistic Traits Questionnaire (ESAT). Design and general findings.

*Journal of Autism and Developmental Disorders*.2006; 36(6):713-722.

Dietz, C., Swinkels, S., van Daalen, E., et al. Risk factors associated with self-injurious behaviors in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2012;42(11):2460-2470.

Dokoupilová, M., Fišárková, B., Novotná, L. et al. *Narodilo se předčasně*. Praha: Portál;

2009. 320 stran.

Duda, R.O., Hart, P.E., Stork, D.G. *Pattern Classification*. 2nd ed. New York: Wiley-

Interscience; 2001.

Dudová, I., Beranová, Š., Hrdlička, M., Urbánek, T. *CAST – screeningový test poruch autistického spektra*. 1.vyd., Praha: Národní ústav pro vzdělávání; 2013. 54 stran.

Dudová, I., Hrdlička, M. Použití diagnostického interview ADI-R a observační metody ADOS v diagnostice autismu. *Československá psychologie*. 2013;57(5):488-495.

Dudova, I., Kasparova, M., Markova, D., et al. M. Screening for autism in preterm children with extremely low and very low birth weight. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014a;10:277–282.

Dudova, I., Markova, D., Kasparova, M., et al. Comparison of three screening tests for autism in preterm children with birth weights less than 1500 grams. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014b;10:2201-2208.

Duerden, E.G., Szatmari, P., Roberts, S.W. Toward a better understanding of self injurious behaviors in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2012;42(11):2515-2518.

Dunn, W. *Infant/toddler sensory profile: User's manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 2002.

Dunn, W., Myles, B.S., Orr, S. Sensory processing issues associated with Asperger syndrome: a preliminary investigation. *American Journal of Occupational Therapy*. 2002;56(1):97-102.

Dunn, W., Westman, K. The sensory profile: the performance of a national sample of children without disabilities. *American Journal of Occupational Therapy*. 1997;51(1):25-34.

Eaves, R.C., Milner, B. The criterion-related validity of the Childhood Autism Rating Scale and the Autism Behavior Checklist. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 1993;21:481–491.

Eeles, A.L., Anderson, P.J., Brown, N.C., et al. Sensory profiles of children born < 30 weeks' gestation at 2 years of age and their environmental and biological predictors. *Early Human Development*. 2013;89:727–732.

Ehlers, S., Gillberg, C., Wing, L. A screening questionnaire for Asperger syndrome and other high-functioning autism spectrum disorders in school age children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1999;29:129-141.



Ermer, J., Dunn, W. The sensory profile: a discriminant analysis of children with and without disabilities. *American Journal of Occupational Therapy*. 1998;52(4):283-290.

Filipek, P., Accardo, P., Ashwal, S., et al. Practice parameter: screening and diagnosis of autism — report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2000;55:468–479.

Filipek, P.A., Accardo, P.J., Baranek, G.T., et al. The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1999;29(6):439-484.

Fombonne, E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Research*. 2009;65:591-598.

Foss-Feig, J.H., Heacock, J.L., Cascio, C.J. Tactile responsiveness patterns and their association with core features in autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2012;6(1):337-344.

Gamliel, I., Yirmiya, N., Sigman, M. The development of young siblings of children with autism from 4 to 54 months. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2007;37:171-183.

García-Primo, P., Hellendoorn, A., Charman, T., et al. Screening for autism spectrum disorders: state of the art in Europe. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2014;23(11):1005-1021.

Garon, N., Bryson, S.E., Zwaigenbaum, L., et al. Temperament and its relationship to autistic symptoms in a high-risk infant sib cohort. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2009;37(1):59-78.

Germani, T., Zwaigenbaum, L., Bryson, S., et al. Brief report: assessment of early sensory processing in infants at high-risk of autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2014;44(12):3264-3270.

- Gillberg, C. Early symptoms in autism. In: Gillberg C, editor. *Diagnosis and treatment of autism*. New York: Plenum Press; 1989. pp. 23–32.
- Gillberg, C., Wing, L. Autism: not an extremely rare disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1999;99:399–406.
- Glascoe, F.P. Parents' concerns about children's development: prescreening technique or screening test? *Pediatrics*. 1997;99:522–528.
- Goldsmith, H.H., Van Hulle, C.A., Arneson, C.L., Schreiber, J.E., Gernsbacher, M.A. A population-based twin study of parentally reported tactile and auditory defensiveness in young children. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2006;34(3):393-407.
- Grandin, T. An inside view of autism. In E. Schopler a G.B. Mesibov (Eds.), *High-functioning individuals with autism* (pp. 105-126). New York: Plenum; 1992.
- Gray, K.M., Tonge, B.J. Screening for autism in infants and preschool children with developmental delay. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2005;39:378–386.
- Guy, A., Seaton, S.E., Boyle, E.M., et al. Infants born late/moderately preterm are at risk for a positive autism screen at 2 years of age. *Journal of Pediatrics*. 2015;166:269-275.
- Hack, M., Taylor, H.G., Schluchter, M., Andreias, L., Drotar, D., Klein, N. Behavioral outcomes of extremely low birth weight children at age 8 years. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 2009;30:122–130.
- Heller, T. Dementia Infantilis. *Zeitschrift fur die Erforschung und Behandlung des Jugenlichen Schwachsinnns*. 1908;2:141-165.
- Helt, M., Kelley, E., Kinsbourne, M., et al. Can children with autism recover? If so, how? *Neuropsychology Review*. 2008;18(4):339-366.

Hilton, C.L., Graver, K., LaVesser, P. Relationship between social competence and sensory processing in children with high functioning autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2007;1(2):164-173.

Hochhauser, M., Engel-Yeger, B. Sensory processing abilities and their relation to participation in leisure activities among children with high-functioning autism spectrum disorder (HFASD). *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2010;4(4):746-754.

Honda, H., Shimizu, Y., Nitto, Y., et al. Extraction and refinement strategy for detection of autism in 18-month-olds: a guarantee of higher sensitivity and specificity in the process of mass screening. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2009;50(8):972-981.

Howard, J.S., Sparkman, C.R., Cohen, H.G., Green, G., Stanislaw, H. A comparison of intensive behavior analytic and eclectic treatments for young children with autism. *Research in Developmental Disabilities*. 2005;26:359-383.

Howlin, P. Assessment instruments for Asperger syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2000;5:120-129.

Howlin, P., Moore, A. Diagnosis in autism: a survey of over 1200 patients in the UK. *Autism*. 1997;1:135-162.

Hoyle, R.H., Harris, M.J., Judd, C.M. *Research Methods in Social Relations*. Belmont, CA: Wadsworth; 2001.

Hrdlička, M., Čihař, M., Beranová, Š., Dudová, I. Výskyt autismu u dětí s extrémně nízkou a velmi nízkou porodní hmotností. *Česká a slovenská psychiatrie*. 2012;108(5): 245–249.

Hrdlička, M., Dudová, I. Dětský autismus. In: Raboch, J., Uhlíková, P., Hellerová, P., Anders, M., Šusta M. *Psychiatrie: doporučené postupy psychiatrické péče IV*. Praha: Česká lékařská společnost J.E. Purkyně; 2014, s. 163-167.

Hrdlička, M., Dudová, I. Pervazivní vývojové poruchy. In: Hosák, L., Hrdlička M., Libiger, J. a kol. *Psychiatrie a pedopsychiatrie*. Praha: Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum; 2015, s. 341-356.

Hrdlička, M., Komárek, V. *Dětský autismus*. Praha, Portál; 2004.

Hutt, C., Hutt, S.J., Lee, D., Ounsted, C. Arousal and childhood autism. *Nature*. 1964;204:908-909.

Charman, T., Baird, G. Practitioner review: diagnosis of autism spectrum disorder in 2- and 3-year-old children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2002;43:289–305.

Charman, T., Gotham, K. Measurement Issues: screening and diagnostic instruments for autism spectrum disorders—lessons from research and practice. *Child and Adolescent Mental Health*. 2013;18:52–63.

Chawarska, K., Paul, R., Klin, A., et al. Parental recognition of developmental problems in toddlers with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2007;37:62–72.

Chlebowski, C., Robins, D.L., Barton, M.L., et al. Large-scale use of the modified checklist for autism in low-risk toddlers. *Pediatrics*. 2013;131(4):1121-1127.

Chown, N., Hughes, L. History and First Descriptions of Autism: Asperger Versus Kanner Revisited. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2016;46(6):2270-2272.

Christensen, D.L., Baio, J., Braun, K.V., et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *Summaries of the Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) of the Centers for Disease Control and Prevention*. 2016; 65(3);1–23.

- Inada, N., Koyama, T., Inokuchi, E., et al. Reliability and validity of the Japanese version of the Modified Checklist for autism in toddlers (M-CHAT). *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2011;5(1):330-336.
- Johnson, C.P., Myers, S.M., American Academy of Pediatrics Council on Children with Disabilities. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007;120:1183–1215.
- Johnson, S., Hollis, C., Kochhar, P., Hennessy, E., Wolke, D., Marlow, N. Autism spectrum disorders in extremely preterm children. *Journal of Pediatrics*. 2010;156:525–531.
- Kamio, Y., Inada, N., Koyama, T., et al. Effectiveness of using the Modified Checklist for Autism in Toddlers in two-stage screening of autism spectrum disorder at the 18-Month health check-up in Japan. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2014;44:194-203.
- Kanner, L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943;2:217-250.
- Kern, J.K., Carver, C.R., Carmody T., Andrews A.A., Trivedi, M.H., Mehta J.A. Examining sensory quadrants in autism. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2007;1(2):185-193.
- Kim, S.H., Lord, C. Combining information from multiple sources for the diagnosis of autism spectrum disorders for toddlers and young preschoolers from 12 to 47 months of age. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2012;53(2):143-151.
- Kleinman, J. M., Robins, D. L., Ventola, P. E., et al. The modified checklist for autism in toddlers: a follow-up study investigating the early detection of autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2008;38:827-839.
- Klin, A., Volkmar, F. Asperger's syndrome. In Cohen, D. and Volkmar, F. (Eds) *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 2<sup>nd</sup> Edition. New York: Wiley; 1997.
- Klintwall, L., Holm, A., Eriksson, M., et al. Sensory abnormalities in autism. A brief report. *Research in Developmental Disabilities*. 2011;32(2):795-800.

Koenig, K., Rubin, E., Klin, A., Volkmar, F.R. Autism and the pervasive developmental disorders. In Zeanah, C.H. *Handbook of Infant Mental Health*. New York: Guilford Press; 2000.

Krug, D.A., Arick, J., Almond, P. Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1980;21:221–229.

Kuncheva, L.I. *Fuzzy Classifier Design*. Heidelberg, New York: Springer Physica Verlag; 2000.

Kurita, H., Kita, M., Miyake, Y. A comparative study of development and symptoms among disintegrative psychosis and infantile autism with and without speech loss. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1992;22:175-188.

Lai, M.C., Lombardo, M.V., Baron-Cohen, S. Autism. *Lancet*. 2014;383(9920):896-910.

Landa, R. J., Holman, K.C., Garrett-Mayer, E. Social and communication development in toddlers with early and later diagnosis of autism spectrum disorders. *Archives of General Psychiatry*. 2007;64:853-864.

Lane, A.E., Heathcock, J.C. Early sensory-motor signs of autism spectrum disorder: Implications for clinical practice. *Developmental Disabilities Special Interest Section Quarterly*. 2014;37(3):1-3.

Lane, S.J., Reynolds, S., Dumenci, L. Sensory overresponsivity and anxiety in typically developing children and children with autism and attention deficit hyperactivity disorder: cause or coexistence? *American Journal of Occupational Therapy*. 2012;66(5):595-603.

Lane, A.E., Young, R.L., Baker, A.E., Angley, M.T. Sensory processing subtypes in autism: association with adaptive behavior. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2010;40(1):112-122.

Le Couteur, A., Haden, G., Hammal, D., McConachie, H. Diagnosing autism spectrum disorders in pre-school children using two standardised assessment instruments: the ADI-R and the ADOS. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2008;38(2):362-372.

Leekam, S.R., Nieto, C., Libby, S.J., Wing, L., Gould, J. Describing the sensory abnormalities of children and adults with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2007;37(5):894-910.

Lewis, M. *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. 2<sup>nd</sup> Edition. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996.

Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., et al. 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*. 2000;30:205-223.

Lord, C., Rutter, M., Le Couteur, A. 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*. 1994;24:659-685.

Loveland, K.A. Toward an ecological theory of autism. In J.A. Burack, T. Charman, N.Yirmia a P.R. Zelazo (Eds.), *The development of autism: Perspectives from theory and research* (pp. 17-37). Mahwah NJ: Erlbaum; 2001.

Lösche, G. Sensorimotor and action development in autistic children from infancy to early childhood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1990;31:749-761.

Macmillan, N.A., Creelman, D.C. *Detection Theory: A User's Guide*. 2nd Edition. Analysis. Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 2005.

- Maestro, S., Muratori, F., Cesari, A., et al. Course of autism signs in the first year of life. *Psychopathology*. 2005;38:26-31.
- Martin, A., Volkmar, F.R. *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. 4<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- Matson, J.L., Fodstad, J.C., Mahan, S. Cutoffs, norms, and patterns of comorbid difficulties in children with developmental disabilities on the Baby and Infant Screen for Children with aUtism Traits (BISCUIT-Part 2). *Research in Developmental Disabilities*. 2009;30:1221–1228.
- Matson, J.L., Fodstad, J.C., Mahan, S., Rojahn, J. Cut-offs, norms and patterns of problem behaviours in children with developmental disabilities on the Baby and Infant Screen for Children with aUtism Traits (BISCUIT-Part 3). *Developmental Neurorehabilitation*. 2010;13:3–9.
- McCormick, C., Hepburn, S., Young, G.S., Rogers, S.J. Sensory symptoms in children with autism spectrum disorder, other developmental disorders and typical development: A longitudinal study. *Autism*. 2016;20(5):572-579.
- McCormick, C., Hessler, D., Macari, S.L., Ozonoff, S., Green, C., Rogers, S.J. Electrodermal and behavioral responses of children with autism spectrum disorders to sensory and repetitive stimuli. *Autism Research*. 2014;7(4):468-480.
- Mezinárodní klasifikace nemocí. 10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování. Diagnostická kritéria pro výzkum*. Praha: Psychiatrické centrum; 1996.
- Miller, J.S., Gabrielsen, T., Villalobos, M., et al. The each child study: systematic screening for autism spectrum disorders in a pediatric setting. *Pediatrics*. 2011;127(5):866-871.



Miller, L.J., Anzalone, M.E., Lane, S.J., Cermak, S.A., Osten, E.T. Concept evolution in sensory integration: a proposed nosology for diagnosis. *American Journal of Occupational Therapy*. 2007;61(2):135-140.

Mouridsen, S. E. Childhood disintegrative disorder. *Brain and Development*. 2003;25:225-228.

Mouridsen, S. E, Rich, B., Isager, T. Epilepsy in disintegrative psychosis and infantile autism: a long-term validation study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 1999;41:110-114.

Nygreen, G., Sandberg, E., Gillstedt, F., et al. A new screening programme for autism in a general population of Swedish toddlers. *Research in Developmental Disabilities*. 2012;33:1200–1210.

O'Donnell, S., Deitz, J., Kartin, D., Nalty, T., Dawson, G. Sensory processing, problem behavior, adaptive behavior, and cognition in preschool children with autism spectrum disorders. *American Journal of Occupational Therapy*. 2012;66(5):586-594.

Oner, P., Oner, O., Munir, K. Three-item direct observation screen (TIDOS) for autism spectrum disorder. *Autism*. 2014;18(6):733-742.

Ooi, Y.P., Weng, S.J., Magiati, I., et al. Factors influencing agreement between parent and child reports of anxiety symptoms among children with high-functioning autism spectrum disorders. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*. 2016;28:407-424.

- Oosterling, I.J., Wensing, M., Swinkels, S.H., et al. Advancing early detection of autism spectrum disorder by applying an integrated two-stage screening approach. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2010;51:250–258.
- Oosterling, J.A., Dawson, G., Munson, J.A. Early recognition of 1-year-old infants with autism spectrum disorder versus mental retardation. *Development and Psychopathology*. 2002;14:239-251.
- Owen, M.J., Cardno, A.G., O'Donovan, M.C. Psychiatric genetics: back to the future. *Molecular Psychiatry*. 2000;5:22-31.
- Ozonoff, S., Heung, K., Byrd, R., Hansen, R., Hertz-Picciotto, I. The onset of autism: patterns of symptom emergence in the first years of life. *Autism Research*. 2008a;1:320-328.
- Ozonoff, S., Macari, S., Young, G.S., Goldring, S., Thompson, M., Rogers, S.J. Atypical object exploration at 12 months of age is associated with autism in a prospective sample. *Autism*. 2008b;12:457-472.
- Ozonoff, S., Williams, B.J., Landa, R. Parental reports of the early development of children with regressive autism: the delays-plus-regression phenotype. *Autism*. 2005;9:461- 486.
- Ozsivadjian, A., Knott, F., Magiati, I. Parent and child perspectives on the nature of anxiety in children and young people with autism spectrum disorders: a focus group study. *Autism*. 2012;16(2):107-121.
- Palomo, R., Belinchón, M., Ozonoff, S. Autism and family home movies: a comprehensive review. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 2006;27:59-68.
- Persson, B., Nordstrom, B., Petersson, K., et al. Screening for infants with developmental deficits and/or autism: a Swedish pilot study. *Journal of Pediatric Nursing*. 2006;21:313–324.
- Pierce, K., Carter, C., Weinfeld, M., et al. Detecting, studying, and treating autism early: The one-year well-baby check-up approach. *Journal of Pediatrics*. 2011;159:458-465.

- Pinto-Martin, J.A., Levy, S.E., Feldman, J.F., Lorenz, J.M., Paneth, N., Whitaker, A.H. Prevalence of autism spectrum disorders in adolescents born weighing < 2,000 grams. *Pediatrics*. 2011;128:883–891.
- Quinlan, J.R. Induction of Decision Trees. *Mach Learn*. 1986;1(1):81–106.
- Rahkonen, P., Lano, A., Pesonen, A.K., et al. Atypical sensory processing is common in extremely low gestational age children. *Acta Paediatrica*. 2015;104(5):522-528.
- Reynolds, S., Bendixen, R.M., Lawrence, T., Lane, S.J. A pilot study examining activity participation, sensory responsiveness, and competence in children with high functioning Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2011;41(11):1496-1506.
- Reznick, J.S., Baranek, G.T., Reavis, S., Watson, L.R., Crais, E.R. A parent-report instrument for identifying one-year-olds at risk for an eventual diagnosis of autism: the first year inventory. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2007;37:1691-1710.
- Rimland, B. *Infantile autism*. New York: Appleton-Century-Crofts; 1964.
- Robins, D.L., Fein, D., Barton, M.L., Green, J.A. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2001;31:131-144.
- Robins, D.L., Casagrande, K., Barton, M., et al. Validation of the Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised With Followup (M-CHAT-R/F). *Pediatrics*. 2014;133(1):37-45.
- Rogers, S.J. Empirically supported comprehensive treatments for young children with autism. *Journal of Clinical Child Psychology*. 1998;27:168-179.
- Rogers, S.J., Ozonoff, S. Annotation: what do we know about sensory dysfunction in autism? A critical review of the empirical evidence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2005;46(12):1255-1268.

- Rokach, L., Maimon, O. *Data Mining With Decision Trees: Theory and Applications*. 2nd ed. World Scientific; 2015.
- Rutter, M. Autistic children: infancy to adulthood. *Seminars in Psychiatry*. 1970;2:435-450.
- Rutter, M. Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatrica*. 2005;94:2-15.
- Rutter, M. Progress in understanding autism: 2007-2010. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2011;41:395-404
- Rutter, M., Taylor, E. *Child and Adolescent Psychiatry*. 4<sup>th</sup> Edition. Oxford: Blackwell Publishing; 2002.
- Sadock, B.J., Sadock, V.A., Ruiz, P. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- Sallows, G.O., Graupner, T.D. Intensive behavioral treatment for children with autism: four-year outcome and predictors. *American Journal of Mental Retardation*. 2005;110:417-438.
- Scambler, D., Rogers, S.J., Wehner, E.A. Can the checklist for autism in toddlers differentiate young children with autism from those with developmental delays? *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2001;40:1457-1463.
- Scott, F.J., Baron-Cohen, S., Bolton, P., Brayne, C. The CAST (Childhood Asperger Syndrome Test): Preliminary development of a UK screen for mainstream primary-school-age children. *Autism*. 2002;6:9-31.
- Sedláček, Z., Havlovicová, M., Hrdlička, M. Genetika autismu. *Časopis lékařů českých*. 2002;141:376 – 380.

Shattuck, P.T., Durkin, M., Maenner, M., et al. Timing of identification among children with an autism spectrum disorder: findings from a population-based surveillance study. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2009;48:474-483.

Schaaf, R.C., Lane, A.E. Toward a best-practice protocol for assessment of sensory features in ASD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2015;45(5):1380-1395.

Schauder, K.B., Bennetto, L. Toward an interdisciplinary understanding of sensory dysfunction in autism spectrum disorder: an integration of the neural and symptom literatures. *Frontiers in Neuroscience*. 2016;10:268.

Schoen, S.A., Miller, L.J., Brett-Green, B.A., Nielsen, D.M. Physiological and behavioral differences in sensory processing: a comparison of children with autism spectrum disorder and sensory modulation disorder. *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 2009;3:29.

Schopler, E. et al. *The Childhood Autism Rating Scale (CARS)*. Los Angeles: Western Psychological Services; 1988.

Schopler, E., Mesibov, G.B. *Autistické chování*. 1. vydání. Praha: Portál; 1997.

Schopler, E., Reichler, R.J., Lansingová, M. *Strategie a metody výuky dětí s autismem a dalšími vývojovými poruchami*. 1. vydání. Praha: Portál; 1998.

Schopler, E., Reichler, R.J., Renner, B.R. *The Childhood Autism Rating Scale (CARS): for diagnostic screening and classification of autism*. New York: Irvington; 1986.

Schultz, R.T. Developmental deficits in social perception in autism: the role of amygdala and fusiform face area. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2005;23:125–141.

Sponheim, E. Changing criteria of autistic disorders: a comparison of the ICD-10 research criteria and DSM-IV with DSM-III-R, CARS, and ABC. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1996;26:513-525.

Stewart, C.R., Sanchez, S.S., Grenesko, E.L., et al. Sensory symptoms and processing of nonverbal auditory and visual stimuli in children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2016;46(5):1590-1601.

Stone, W.L., Coonrod, E.E., Ousley, O.Y. Brief report: screening tool for autism in two-year-olds (STAT): development and preliminary data. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2000;30:607–612.

Sullivan, M., Finelli, J., Marvin, A., Garrett-Mayer, E., Bauman, M., Landa, R. Response to joint attention in toddlers at risk for autism spectrum disorder: a prospective study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2007;37:37-48.

Sutera, S., Pandey, J., Esser, E.L., et al. Predictors of optimal outcome in toddlers diagnosed with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2007;37:98-107.

Swinkels, S.H., Dietz, C., van Daalen, E., Kerkhof, I.H., van Engeland, H., Buitelaar, J.K. Screening for autistic spectrum in children aged 14 to 15 months. I: the development of the Early Screening of Autistic Traits Questionnaire (ESAT). *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2006;36:723-732.

Szatmari, P., Bartolucci, G., Bremner, R. Asperger's syndrome and autism: comparison of early history and outcome. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1989;31:709-720.

Szatmari, P., Jones, M.B., Zwaigenbaum, L., MacLean, J.E. Genetics of autism: overview and new directions. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1998;28:351-368.

Tavassoli, T., Hoekstra, R.A., Baron-Cohen, S. The Sensory Perception Quotient (SPQ): development and validation of a new sensory questionnaire for adults with and without autism. *Molecular Autism*. 2014;5:29.

Thelen, E. Kicking, rocking, and waving: contextual analysis of rhythmical stereotypies in normal human infants. *Animal Behaviour*. 1981;29:3–11.

Thorová, K. *Poruchy autistického spektra*. Praha: Portál; 2006.

Tidmarsh, L., Volkmar, F.R. Diagnosis and epidemiology of autism spectrum disorders. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2003;48:517-525.

Tomcheck, S.D., Dunn, W. Sensory processing in children with and without autism: A comparative study using the Short Sensory Profile. *American Journal of Occupational Therapy*. 2007;61(2):190–200.

Tomcheck, S.D., Little, L.M., Dunn, W. Sensory pattern contributions to developmental performance in children with autism spectrum disorder. *American Journal of Occupational Therapy*. 2015;69(5):1-10.

Tonge, B.J., Brereton, A.V., Gray, K.M., Einfeld, S.L. Behavioural and emotional disturbance in high-functioning autism and Asperger Syndrome. *Autism*. 1999;3:117-130.

Tordjman, S., Somogyi, E., Coulon, N. et al. Gene x Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Frontiers in Psychiatry*. 2014;5:53.

Turner-Brown, L.M., Baranek, G.T., Reznick, J.S., et al. The First Year Inventory: A longitudinal followup of 12-month-old to 3-year-old children. *Autism*. 2013;17(5):527-540.

VanDenHeuvel, A., Fitzgerald, M., Greiner, B., et al. Screening for autistic spectrum disorder at the 18-month developmental assessment: a population-based study. *Irish Medical Journal*. 2007;100(8):565-567.

Volkmar, F.R. *Autism and pervasive developmental disorders*. 1<sup>st</sup> Edition. Cambridge: Cambridge University Press; 1998.

Volkmar, F. R., Cohen, D. J. Disintegrative disorder or “late onset” autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1989;30:717–724.

Volkmar, F.R., Paul, R., Klin, A., et al. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 3<sup>rd</sup> Edition. New York: John Wiley and Sons; 2005.

Ward-King, J., Cohen, I.L., Penning, H., Holden, J.J.A. Brief report: telephone administration of the autism diagnostic interview—revised: reliability and suitability for use in research. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2010;40:1285–1290.

Watling, R.L., Deitz, J., White, O. Comparison of Sensory Profile scores of young children with and without autism spectrum disorders. *American Journal of Occupational Therapy*. 2001;55(4):416-23.

Watson, L.R., Baranek, G.T., Crais, E.R., Reznick, J.S., Dykstra, J., Perryman, T. The first year inventory: retrospective parent responses to a questionnaire designed to identify one-year-olds at risk for autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2007;37:49-61.

Watson, L.R., Patten, E., Baranek, G.T., et al. Differential associations between sensory response patterns and language, social, and communication measures in children with autism or other developmental disabilities. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2011;54(6):1562-1576.

Weintraub, K. The prevalence puzzle: Autism counts. *Nature*. 2011; (2);479:22-24.

Wetherby, A.M., Brosnan-Maddox, S., Peace, V., Newton, L. Validation of the Infant-Toddler Checklist as a broadband screener for autism spectrum disorders from 9 to 24 months of age. *Autism*. 2008;12:487-511.



Wetherby, A.M., Woods, J., Allen, L., Cleary, J., Dickinson, H., Lord, C. Early indicators of autism spectrum disorders in the second year of life. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2004;34:473-493.

Wickremasinghe, A.C., Rogers, E.E., Johnson, B.C., Shen, A., Barkovich, A.J., Marco, E.J. Children born prematurely have atypical sensory profiles. *Journal of Perinatology*. 2013;33(8):631–635.

Wiggins, L.D., Robins, D.L., Bakeman, R., Adamson, L.B. Brief report: sensory abnormalities as distinguishing symptoms of autism spectrum disorders in young children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2009;39(7):1087-1091.

Willemsen-Swinkels, S.H., Buitelaar, J.K., van Engeland, H. Is 18 months too early for the CHAT? *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2001;40:737–738.

Williams, D. *Somebody somewhere*. New York: Doubleday; 1994.

Wing, L. Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychological Medicine*. 1981;11:115-129.

Woodbury-Smith, M.R., Volkmar, F.R. Asperger syndrome. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2009;18:2-11.

Yirmiya, N., Charman, T. The prodrome of autism: early behavioral and biological signs, regression, peri- and post-natal development and genetics. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2010;51:432-458.

Young, R.L. *Autism detection in early childhood (ADEC) manual*. Camberwell, Australia: ACER Press; 2007.

Zwaigenbaum, L., Bauman, M.L., Stone, W.L., et al. Early Identification of Autism Spectrum Disorder: Recommendations for Practice and Research. *Pediatrics*. 2015;136 Suppl 1:S10-40.

Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Lord, C., et al. Clinical assessment and management of toddlers with suspected autism spectrum disorder: insights from studies of high-risk infants.

*Pediatrics*. 2009;123:1383-1391.

Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Rogers, T., Roberts, W., Brian, J., Szatmari, P. Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2005;23:143-152.

## Poděkování

Poděkování patří v první řadě mému školiteli prof. MUDr. Michalu Hrdličkovi, CSc., přednostovi Dětské psychiatrické kliniky 2. LF UK a FN Motol, za nesmírně trpělivé, ale důsledné vedení a cenné připomínky a komentáře v průběhu celé výzkumné práce. Dále děkuji Mgr. et Mgr. Janu Stoklasovi, Ph.D., vedoucímu katedry Aplikované ekonomie Filozofické fakulty UP, za nekonečnou ochotu a vstřícnost při náročném statistickém zpracování dat a své milé kolegyni Doc. MUDr. Ivě Dudové, Ph.D. za spolupráci při vyhodnocování dotazníků a klinickém vyšetřování pacientů. Dále děkuji MUDr. Daniele Markové z Kliniky dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice, MUDr. Martině Kašparové z Pediatrické kliniky 2. LF UK a FN Motol a MUDr. Janě Zemánkové, Ph.D. z Dětské kliniky lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Hradci Králové za spolupráci při náboru pacientů do studie. Mé poděkování patří také prof. PhDr. Tomáši Urbánkovi, Ph.D. a Mgr. Tomáši Taláškoví za podíl na statistickém zpracování dat.