

# SUBTYPIZACE DĚTSKÉHO AUTIZMU

doc. MUDr. Michal Hrdlička, CSc.

Dětská psychiatrická klinika UK, 2. LF a FN Motol, Praha

Přehledová studie přináší souhrn dosavadních poznatků. Představuje nejprve práce zkoumající spolehlivost standardizovaných diagnostických kritérií pro dětský autismus a pervazivní vývojové poruchy u různých diagnostických systémů. Vlastní subtypizační práce rozděluje na práce založené na subtypizaci psychopatologických příznaků a na práce založené primárně na subtypizaci neurobiologických proměnných. V diskuzi poukazuje na naléhavou potřebu užší subtypizace autismu a navrhuje další směry výzkumu.

**Klíčová slova:** dětský autismus, pervazivní vývojové poruchy, subtypy, psychopatologie, neurobiologie.

**Klíčové slova MeSH:** porucha autistická – klasifikácia, patofyziológia, dieťa; poruchy detského vývinu, pervazívne – diagnostika, klasifikácia, patofyziológia; neurobiológia.

## SUBTYPES OF CHILDHOOD AUTISM

An overview study deals with a summary of current knowledge. At first, studies evaluating the reliability of standardized diagnostic criteria for childhood autism and pervasive developmental disorders in various diagnostic manuals were introduced. In the second part, subtyping efforts were divided into studies based primarily on subtypisation of psychopathological symptoms, and into studies using primarily neurobiological variables. In the discussion it was shown that the identification of narrow autistic subtypes was urgently needed. Further directions in autistic research were suggested.

**Key words:** childhood autism, pervasive developmental disorders, subtypes, psychopathology, neurobiology.

**Key words MeSH:** autistic disorder – classification, physiopathology, child; child development disorders, pervasive – classification, physiopathology; neurobiology.

Psychiatr. prax, 2005, roč. 6 (3): 134–136

## Úvod

Při výzkumu dětského autismu (DA) a dalších pervazivních vývojových poruch (PDD) se setkáváme s faktem, že i nejlépe připravené studie epidemiologické, genetické, neuroobrazovací a elektrofyziologické přinášejí rozporné až navzájem konfliktní výsledky. Příklady takových výsledků v oblasti neurobiologie přináší tabulka 1. Mezi příčinami rozporů se nejčastěji uvádí, že PDD představují příliš heterogenní a vágně definované diagnostické kategorie, zejména pro účely výzkumu. Autoři jednotlivých výzkumných prací pak přes veškerou snahu nejsou schopni sestavit přesně reprodukovatelný soubor, a jejich výsledky proto nelze spolehlivě na jiném souboru ověřit. Zdá se nepochybné, že u dětského autismu (ale i u některých jiných pervazivních vývojových poruch) by zpřesnění definice bylo potřebné pro objasnění etiologie, patofyziologie, průběhu, léčby a prognózy.

V této souvislosti se nabízejí dvě základní otázky. První otázkou je, zda stávající diagnostické kategorie jsou dobře definovány a zda není potřeba rozšířit (popřípadě zúžit) jejich počet. Druhou otázkou pak je, zdali v rámci stávajících kategorií (pokud je akceptujeme jako adekvátní) by nebylo vhodné definovat užší subtypy.

Část autorů se tedy zaměřila na zkoumání spolehlivosti kritérií platných diagnostických systémů. Jiní se naopak koncentrovali na hledání užších subtypů v rámci existujících diagnostických kategorií, především u dětského autismu. Existují dvě hlavní cesty subtypizace

DA. Nejčastěji je užíván postup subtypizace na základě psychopatologických charakteristik. Mnohem méně studií se pokusilo založit subtypizaci nejen na psychopatologických, ale také na neurobiologických proměnných. V dalším textu si tyto práce přiblížíme.

## 1. Zkoumání spolehlivosti diagnostických systémů

Byla zkoumána diagnostická kritéria čtyř diagnostických manuálů: Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, 3rd Edition, DSM-III (1); Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, 3rd Edition – revised, DSM-III-R (2); Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, 4th Edition, DSM-IV (4) a Mezinárod-

ní klasifikace nemocí, 10. revize, MKN-10 (12). Szatmari se spolupracovníky (23) porovnal kritéria DSM-III, DSM-III-R a MKN-10 pro dětský autismus a našel, že MKN-10 byla nejpřesnějším diagnostickým nástrojem.

Van der Gaag et al. (24) provedli multivariální analýzu na charakteristikách 244 dětí s mnohočetnou komplexní vývojovou poruchou, autistickou poruchou, externalizujícími poruchami a internalizujícími poruchami. Výsledky podpořily potřebu pro vznik samostatné diagnostické kategorie mnohočetné komplexní vývojové poruchy.

Mahoney et al. (11) potvrdil u souboru 143 pacientů, že kritéria DSM-IV mají dobrou až vynikající reliabilitu pro diagnózu PDD obecně i au-

Tabulka 1. Rozporné neurobiologické nálezy u dětského autismu

oblast zájmu	příklady rozporných nálezů
EEG	dle různých studií EEG abnormality přítomny v 10–83%*
epilepsie	výskyt v rozmezí 4,8–26,4% případů*
corpus callosum (CC)	redukce v předním regionu CC redukce v těle a zadním regionu CC neliší se od zdravých kontrol
hipokampus (HPC)	redukce celkového objemu HPC neliší se od zdravých kontrol
amygdala (AMG)	zmenšení objemu AMG zvětšení objemu AMG neliší se od zdravých kontrol
mozečkové laloky VI-VII	hypoplázie neliší se od zdravých kontrol

\* komentář: nepřijatelně široké rozpětí údajů

Tabulka 2. Přehled studií subtypizace dětského autismu

Počet subtypů:	2	3	4	Vícečetná řešení
Psychopatologické východisko	Prior et al. (14), Stevens et al. (22)	Wing a Gould (26)	Siegel et al. (21), Eaves et al. (6), Sevin et al. (19)	Rescorla et al. (16)
Neurobiologické východisko	Ballotín et al. (4), Roux et al. (17)		Hameury et al. (7), Hrdlička et al. (10)	

tizmu a Aspergerova syndromu, nicméně nevelkou reliabilitu pro diagnózu atypického autismu (přesněji: PDD-NOS v terminologii DSM-IV).

Priorová se spolupracovníky (15) studovala 135 dětí s PDD za užití dotazníku Autism Spectrum Disorders Checklist. Výsledky ukázaly, že bylo možné rozlišit tři shluky autistické symptomatiky, které korespondovaly s klinickou zkušeností (autistická, aspergerovská, mírná PDD nebo PDD-NOS). Byl ovšem nalezen značný diagnostický překryv mezi skupinami.

## 2. Subtypizace autismu na psychopatologickém základě

Vůbec nejznámější subtypizací na tomto principu je práce Wingové a Goulda (26). Tito autoři identifikovali tři subtypy DA na základě převládajících charakteristik sociálního chování: osamělý (v originále: aloof), pasivní (v originále: passive) a aktivní-ale-divný (v originále: active-but-odd). Až na jedinou výjimku pozdější práce toto dělení podpořily, přičemž nejvíce autistické děti byly přiřazovány do skupiny „osamělých“ a nejméně autistické děti do skupiny „aktivní-ale-divný“ (5).

Na psychopatologickém východisku byla publikována více než desítky dalších subtypizačních prací (přehled některých viz tabulka 2), ale jejich výsledky již nebyly tak jednoznačné jako výsledky Wingové a Goulda. Jednu z prvních clusterově analytických studií provedla Priorová se spolupracovníky (14) u souboru 164 autistických, psychotických a mentálně retardovaných dětí. Identifikovala dva shluky: první skupina dětí měla časný začátek a pervazivní sociální a řečové postižení, druhá skupina měla pozdější začátek nebo méně závažnou symptomatiku.

Siegelová et al. (21) popsala čtyři typy: Typ 1 obsahoval děti s nejvyšší frekvencí perseverativní hry a myšlení, středně těžkou mentální retardací a zaměřením na objekty a rituály. Typ 2 byl nejhomogennějším typem a byl charakterizován nejvyšší frekvencí stereotypií, těžkou mentální retardací a sociálním stažením. Děti v třetím typu byly popisovány jako schizotypální nebo schizoidní, byly nejméně postiženy v oblasti intelektu a vykazovaly bizarní ideace a hry. Děti čtvrtého typu byly charakterizovány jako úzkostné, negativistické, sociálně vyhýbavé a hyperaktivní.

V jiné práci byla shluková analýza užitá s pomocí dotazníku Child Behavior Checklist u 204 předškolních chlapců, se symptomy po-

činajícími u těžkého autismu a končícími u mírných reaktivních problémů (16). Autistické děti byly zahrnuty ve dvou clusterech, nejtěžší případy autismu byly odděleny od lehčích případů na základě přítomnosti anxiety a úrovně zralosti.

Eavesová a spol. (6) provedli clusterovou analýzu na souboru 166 dětí autistického spektra a zvolili řešení na 4 shluky. Více než polovina souboru byla zahrnuta v subtypu popsáném jako typicky autistický s abnormální verbální a non-verbální komunikací, nezáúčastněností, poškozenými sociálními schopnostmi a senzoryckými poruchami. Dalších 19% bylo podobně autistických, ale zároveň s přítomností středně těžké až těžké mentální retardace. Ze zbylých dětí se zformovaly dva subtypy: vysoce funkční skupina podobná Aspergerově syndromu s hyperaktivitou a agresivitou a malá skupina s postižením sociálních a řečových funkcí, omezenými zájmy a rodinnou anamnézou poruch učení.

Sevin et al. (19) našli také řešení na 4 shluky, ale jejich pozorování bylo limitováno poměrně malým souborem (34 dětí). Shluk 1 zahrnoval vysoce funkční jedince. Děti ve shluku 4 byly nejvíce postižené (těžké sociální a řečové postižení, stereotypní a ritualistické chování). Děti ve shlucích 2 a 3 byly středně postiženy v porovnání s dětmi ze shluků 1 a 4.

Stevens se spolupracovníky (22) analyzoval 95 případů autismu za pomoci hierarchické clusterové analýzy. Popsali dvě podskupiny diferencované různou úrovní sociálních, řečových a neverbálních schopností, přičemž schopnější skupina vykazovala v podstatě normální kognitivní a behaviorální skóre.

## 3. Subtypizace autismu s užitím neurobiologických proměnných

Mnohem méně studií se pokusilo založit subtypizaci nejen na psychopatologických, ale také na neurobiologických proměnných (viz tabulka 2). Ballotín et al. (4) popsali 45 autistických dětí rozdělených do dvou skupin: se závažným a méně závažným postižením řeči. Nepodařilo se však nalézt rozdíly mezi těmito dvěma skupinami ve vybraných neuroradiologických parametrech, měřených pomocí CT. Hameury et al. (7) studovali 202 dětských pacientů s vývojovými poruchami (dětský autismus, nespecifikovaná pervazivní vývojová porucha a mentální retardace). Pro každou osobu kvantifikovali autistické chování, intelektové postižení, neurologické příznaky a poruchy řeči a komunikace.

Pomocí clusterové analýzy definovali čtyři subtypy. Skupina 1 zahrnovala osoby se závažným autistickým chováním, hlubokým intelektovým postižením a závažnými neurologickými příznaky. Skupina 2 byla charakterizována autistickým chováním a poruchami řeči a komunikace, s mírným nebo středně těžkým intelektovým postižením a mírnými neurologickými příznaky. Skupina 3 soustředila jedince se závažným intelektovým a neurologickým deficitem s žádnými nebo mírnými známkami autismu. Skupina 4 vykazovala mnoho mírných poruch.

Rouxová se spolupracovníky (17) publikovala výsledky multivariačního statistického přístupu (korespondenční analýza, následovaná clusterovou analýzou), který aplikovala na klinická a elektrofyziologická data (tj. zprůměrované evokované potenciály jako odpověď na zvukovou stimulaci). Analýzu provedli na skupině 145 vývojově narušených dětí (dětský autismus, nespecifikovaná pervazivní vývojová porucha a mentální retardace). Autoři identifikovali dvě hlavní bioklinické dimenze. Tyto dimenze refletovaly asociaci postiženého intelektu a centroparietální elektrofyziologické aktivity na jedné straně a autistického chování a temporální elektrofyziologické aktivity na straně druhé.

V naší studii 64 dětí s poruchami autistického spektra jsme provedli clusterovou analýzu na základě rozměrů některých mozkových struktur (šířka kortexu, rozměry corpus callosum, amygdaly, hipokampu, caput nucleus caudatus), měřených planimetrovsky na snímcích magnetické rezonance (10). Bylo zvoleno řešení s rozvržením do čtyř shluků. Získané shluky se významně nelišily ve věkovém zastoupení pacientů, celkové úrovni autistické psychopatologie vyjádřené skórem škály CARS (Childhood Autism Rating Scale), ani v zastoupení inteligenčních pásem. Naše výsledky ukázaly, že nejméně postižení jedinci byli významně zastoupeni v clusteru s relativně největším rozměrem amygdaly: zde byli reprezentováni pacienti s nejméně abnormální vizuální odpovědí dle CARS, s nejmenší frekvencí epilepsie a nejméně častým abnormálním psychomotorickým vývojem v prvním roce života. Protože nejvíce postižení jedinci byli naopak reprezentováni ve shluku s relativně nejmenším rozměrem amygdaly, nabízí se hypotéza, že velikost amygdaly by mohla být tedy indikátorem, či dokonce prediktorem postižení.

## Diskuze a závěr

Jak ukázaly práce zkoumající spolehlivost platných diagnostických systémů, většina stávajících diagnóz je klinicky dobře použitelných. Výjimku tvoří atypický autismus, který je zatím dosti nespecifickou kategorií (11).

Podle našeho názoru existuje zejména pro výzkumné účely naléhavá potřeba užší subtypizace konkrétně u diagnózy dětského

autizmu. Dobře definované subtypy by měly reflektovat však nejen psychopatologickou, ale i neurobiologickou diverzitu autistické poruchy. Mezi parametry, které by měly být zohledněny v subtypizačním úsilí, by měla patřit přítomnost epilepsie, autistické regrese a mentální retardace. Ačkoli jsme v dřívější práci popsali významnou asociaci těchto proměnných (9), v našem referovaném subtypizačním pokusu se tato vazba neprojevila. Získané clusterly se sice významně lišily ve výskytu epilepsie, nikoli však autistické regrese a mentální retardace. Možná by se tato vazba v jednotlivých clusterch projevila až ve větším souboru.

Bylo by velmi zajímavé prověřit jednotlivé subtypizační varianty pomocí funkční magnetické rezonance mozku (fMRI). Studie fMRI v posledních letech přinesly zásadní poznatky o abnormálním zpracování zrakových informací v autistickém mozku a poukazují na skutečnou, nikoli jen metaforickou, „sociální slepotu“ autistických pacientů (13, 20, 25). Zjistit, zdali a jak toto zjištění platí v podobné míře pro všechny subtypy autizmu, by mohlo posunout vpřed porozumění patofyziologickým mechanismům poruchy.

Příliš vágní definicí dětského autizmu a PDD nejvíce trpí genetické studie. Jak sumarizovali ve svém nejnovějším přehledu Sedláček a Havlovicová, u řady jak celogenomových vazebních studií, tak i u analýzy řady kandidátních genů dopadlo testování rozporně (8). Přítomnost není pochyb o tom, že autizmus se svou heritabilitou vyšší než 90% je modelovým příkladem geneticky založené psychiatrické poruchy (18).

Ostatně již historie koncepce a výzkumu dětského autizmu nám ukázala, že tato porucha odedávna patřila mezi nejsložitější výzkumné úkoly v psychiatrii – a to stále platí. Dosud máme bohužel k dispozici více otázek než odpovědí.

*Práce byla podpořena výzkumným zámkem FN MOTOL 00064203.*

## Literatura

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, 3rd ed. Washington, DC: APA; 1980.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, 3rd ed. revised. Washington, DC: APA; 1987.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC: APA; 1994.
4. Ballottin U, Bejor M, Cecchini A, Martelli A, Palazzi S, Lanzi G. Infantile autism and computerized tomography brain – scan findings: specific versus nonspecific abnormalities. J Autism Dev Disord 1989; 19: 109–117.
5. Beglinger LJ, Smith TH. A review of subtyping in autism and proposed dimensional classification model. J Autism Dev Disord 2001; 31: 411–422.
6. Eaves LC, Ho HH, Eaves DM. Subtypes of autism by cluster analysis. J Autism Dev Disord 1994; 24: 3–22.
7. Hameury L, Roux S, Barthelemy C, Adrien JL, Desombre H, Sauvage D et al. Quantified multidimensional assessment of autism and other pervasive developmental disorders. Application for bioclinical research. Eur Child Adolesc Psychiatry 1995; 4: 123–135.
8. Hrdlička M, Komárek V (eds.). Dětský autizmus. 1. vyd. Praha: Portál; 2004.
9. Hrdlička M, Komárek V, Propper L, Kulíšek R, Zumrová A, Faladová L et al. Not EEG abnormalities but epilepsy is associated with autistic regression and mental functioning in childhood autism. Eur Child Adolesc Psychiatry 2004; 13: 209–213.
10. Hrdlička M, Dudová I, Beranová I, Lisý J, Belšan T, Neuwirth J et al. Subtypes of autism by cluster analysis based on structural MRI data. Eur Child Adolesc Psychiatry 2005; 14 – v tisku.
11. Mahoney WJ, Szatmari P, MacLean JE, Bryson SE, Bartolucci G, Walter SD et al. Reliability and accuracy of differentiating pervasive developmental disorders subtypes. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998; 37: 278–285.
12. Mezinárodní klasifikace nemocí. 10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování. Diagnostická kritéria pro výzkum (přel. z angl. orig.). Praha: Psychiatrické centrum, 1996; 179 s.
13. Pierce K, Muller RA, Ambrose J, Allen G, Courchesne E. Face processing occurs outside the fusiform “face area” in autism: evidence from functional MRI. Brain 2001; 124: 2059–2073
14. Prior M, Boulton D, Gajzago C, Perry D. The classification of childhood psychoses by numerical taxonomy. J Child Psychol Psychiatry 1975; 16: 321–330.
15. Prior M, Eisenmajer R, Leekam S, Wing L, Gould J, Ong B, Dowe D. Are there subgroups within the autistic spectrum? A cluster analysis of a group of children with autistic spectrum disorders. J Child Psychol Psychiatry 1998; 39: 893–902.
16. Rescorla L. Cluster analytic identification of autistic preschoolers. J Autism Dev Disord 1988; 18: 475–492.
17. Roux S, Bruneau N, Garreau B, Guerin P, Adrien JL, Dansart P et al. Bioclinical profiles of autism and other developmental disorders using a multivariate statistical approach. Biol Psychiatry 1997; 42: 1148–1156.
18. Sedláček Z, Havlovicová M, Hrdlička M. Genetika autizmu. Čas lék čes 2002; 141: 376–380.
19. Sevin JA, Matson JL, Coe D, Love SR, Matese MJ, Benavidez DA. Empirically derived subtypes of pervasive developmental disorders: a cluster analytic study. J Autism Dev Disord 1995; 25: 561–578.
20. Schultz RT, Gauthier I, Klin A, Fulbright RK, Anderson AW, Volkmar FR et al. Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 331–340.
21. Siegel B, Anders TF, Ciarenello RD, Bienenstock B, Kraemer HC. Empirically derived subclassification of the autistic syndrome. J Autism Dev Disord 1986; 16: 275–294.
22. Stevens MC, Fein DA, Dunn M, Allen D, Waterhouse LH, Feinstein C, Rapin I. Subgroups of children with autism by cluster analysis: a longitudinal examination. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000; 39: 346–352.
23. Szatmari P, Volkmar FR, Walter SD. Evaluation of diagnostic criteria for autism using latent class models. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1995; 34: 216–222.
24. Van der Gaag RJ, Buitelaar J, Van der Ban E, Bezemer M, Nijio L, Van Engeland H. A controlled multivariate review of multiple complex developmental disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1995; 34: 1096–1106.
25. Wang AT, Dapretto M, Hariri AR, Sigman M, Bookheimer SY. Neural correlates of facial affect processing in children and adolescents with autism spectrum disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004; 43: 481–490.
26. Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. J Autism Dev Disord 1979; 9: 11–29.

ABILLIFY® 15mg  
(aripiprazolum)