

Pacijenti s dijagnozom poremećaja iz spektra autizma u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split

Kovačić, Julian

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:257327>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Julian Kovačić

**PACIJENTI S DIJAGNOZOM POREMEĆAJA IZ SPEKTRA AUTIZMA U KLINICI
ZA DJEČJE BOLESTI KBC-a SPLIT**

Diplomski rad

Akademska godina:

2023./2024.

Mentor:

dr. sc. Edita Runjić dr. med.

Split, srpanj 2024.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Epidemiologija	3
1.2. Etiologija	4
1.3. Neurokemijska biološka podloga	6
1.4. Klinička slika.....	9
1.5. Postavljanje dijagnoze.....	11
1.6. Terapijske opcije	14
1.7. Autizam i komorbiditeti	16
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	19
3. ISPITANICI I METODE	21
3.1. Ustroj istraživanja	22
3.2. Ispitanici	22
3.3. Mjesto studije	22
3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka	22
3.5. Statistička obrada podataka	23
3.6. Etička načela	23
4. REZULTATI	24
4.1. Osnovne i perinatalne karakteristike djece s poremećajem iz spektra autizma	25
4.2. Razvojni miljojazi djece s poremećajem iz spektra autizma.....	27
4.3. Simptomi djece s poremećajem iz spektra autizma.....	28
4.4. Komorbiditeti djece s poremećajem iz spektra autizma.....	29
4.5. Obrada i liječenje djece s poremećajem iz spektra autizma.....	31
4.6. Usporedba pacijenata s ASD-om s obzirom na spol	33
4.7. Usporedba pacijenata s ASD-on s obzirom na prisustvo epilepsije i EEG promjena.....	35
5. RASPRAVA	37

6. ZAKLJUČCI	42
7. POPIS LITERATURE.....	44
8. SAŽETAK.....	53
9. SUMMARY	55
10. ŽIVOTOPIS.....	57

Hvala mentorici dr. sc. Editi Runjić dr. med. na pomoći u svakom koraku, na iznimnom vodstvu i stručnoj organizaciji ovog rada; zbog znanstvenika i profesionalaca poput Vas svijet nije izgubljen.

Hvala mojoj obitelji na podršci kroz sve dane života: ocu Darku koji se borio za ovu zemlju, majci Tatjani koja nas je odgojila, bratu Josipu, bratu Ivanu, sestri Antoniji, sestri Valentini i najmlađem bratu Anti; volim vas.

Hvala svim dragim prijateljima s fakulteta, posebno Pauli, Ani, Katarini, Jagi, Brunu, Martinu, Mirku, Jakovu, Stelli, Bruni, Kreši, Ivi, Domi... srest ćemo se već nekad.

Hvala ludoj ekipi s to go-a i nekim zabavnim i dragim prolaznicima.

Posvećujem sve godine fakulteta mom bratu Ivanu.

POPIS KRATICA

ASD poremećaji iz spektra autizma (engl. *autism spectrum disorders*)

PDD pervazivni razvojni poremećaji (engl. *pervasive developmental disorder*)

ICD10 deseta revizija Međunarodne klasifikacije bolesti (engl. *International classification of diseases, 10th revision*)

PDD-NOS neodređeni pervazivni razvojni poremećaj (engl. *pervasive developmental disorder – not otherwise specified*)

CDC Centar za sprječavanje i kontrolu bolesti (engl. *Center for control of disease and prevention*)

SAD Sjedinjene Američke Države

HZJZ Hrvatski zavod za javno zdravstvo

RH Republika Hrvatska

CMA kromosomska analiza na mikročipu (engl. *chromosomal microarray analysis*)

WES sekvenciranje cijelog egozma (engl. *whole exome sequencing*)

SNP promjene u pojedinom nukleotidu (engl. *single nucleotide polymorphism*)

CNV mutacije broja kopija (engl. *copy number variants*)

DNK deoksiribonukleinska kiselina

ATP adenzin 3 fosfat (engl. *adenosine triphosphate*)

GBA osovina crijeva – mozak (engl. *gut-brain axis*)

SŽS središnji živčani sustav

SPZ *subplate* zona

PFC prednji frontalni korteks (engl. *prefrontal cortex*)

MR magnetna rezonancija

GF fuziformni girus (engl. *gyrus fusiforme*)

GABA gama-amino maslačna kiselina (engl. *gamma-aminobutyric acid*)

VTA engl. *ventral tegmental area*

SN crna tvar (engl. *substantia nigra*)

DSM V-TR tekstualno revidirani Dijagnostički i statistički priručnik za duševne i mentalne bolesti (engl. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, textual revision*)

ICD11R 11. revidirano izdanje Međunarodne klasifikacije bolesti (engl. *International classification of diseases, 11th revision*)

ADOS-2 Opservacijski protokol za dijagnostiku autizma (engl. *The autism diagnostic observation schedule – second edition*)

ADI-R dopunjeni Dijagnostički intervju za autizam (engl. *The autism diagnostic interview, revised*)

CARS-2 Ljestvica za procjenu dječjeg autizma (engl. *Childhood autism rating scale, second edition*)

EEG elektroencefalogram (engl. *electroencephalogram*)

CT kompjuterska tomografija (engl. *computed tomography*)

EIBI rana razvojna podrška (engl. *early intensive behavioural intervention*)

ABA primijenjena analiza ponašanja (engl. *applied behavior analysis*)

ESDM rani početak – Denverov model (engl. *early start Denver model*)

JASPER združena pažnja, simbolička igra, angažman i regulacija (engl. *joint attention, symbolic play, engagement and regulation*)

PMI pristup posredovan roditeljima (engl. *parental mediated interventions*)

FDA Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and drug agency*)

EMA Europska agencija za lijekove (engl. *European medicines agency*)

ADHD poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje (engl. *attention deficit/hyperactivity disorder*)

NICE Nacionalni institut za zdravlje i njegu (engl. *National institute for health and care excellence*)

ILAE Međunarodna liga protiv epilepsije (engl. *International league against epilepsy*)

RCT randomizirani klinički pokusi (engl. *randomized clinical trials*)

REM faza brzog kretanja očiju (engl. *rapid eye movement*, REM)

BIS bolnički informacijski sustav

KBC klinički bolnički centar

1. UVOD

Poremećaji iz spektra autizma (engl. *autism spectrum disorders*, ASD) su skupina neurorazvojnih poremećaja koji su okarakterizirani trajnim nedostacima u društvenoj komunikaciji i interakciji zajedno s ograničenim ponavljajućim obrascima ponašanja, interesa i aktivnosti (1).

ASD je pripadao pervazivnim razvojnim poremećajima (engl. *pervasive developmental disorders*, PDD) temeljem desete revizije Međunarodne klasifikacije bolesti (engl. *International classification of diseases, 10th revision*, ICD-10). U sklopu najnovije 11. revizije ASD se promatra odvojeno od PDD-a kao kolektivni naziv za grupu poremećaja te se ocjenjuje s tri stupnja težine kako bi se ujedinio s kriterijima za postavljanje dijagnoze (1). U ASD se ubrajaju dijagnoze:

- Klasični autizam – nisko funkcionalni podtip sa zadovoljenim kriterijima simptoma u području socijalne komunikacije i ograničenih repetitivnih obrazaca ponašanja, interesa i aktivnosti;
- Aspergerov sindrom – visoko funkcionalni podtip bez kognitivnog i jezičnog deficita, s problemima u socijalnoj interakciji i repetitivnim obrascima ponašanja, interesa i aktivnosti. U novim klasifikacijama je napušten te zamijenjen pojmom visoko funkcionalnog autizma;
- Neodređeni pervazivni razvojni poremećaj (engl. *pervasive developmental disorder – not otherwise specified*, PDD-NOS)/atipični autizam – podtip je s blažim simptomima koji ne zadovoljavaju kriterije za postavljanje dijagnoze. Osoba s PDD-NOS-om ima blažu formu simptoma od klasičnog autizma, a težu od Aspergerovog sindroma;
- Dezintegrativni poremećaj/Hellerov sindrom – dijete izgubi stečene socijalne i komunikacijske vještine nakon normalnog razvoja (2).

Kanner je prvi put opisao autizam 1943. godine kao rani autizam u djeteta (engl. *early infantile autism*). Iako opisan, autizam je bio daleko od današnjeg shvaćanja ASD-a, a uzrokom su opisivane neutemeljene teorije poput emotivno hladnih roditelja (engl. *refrigerator mum theory*). S pozitivne strane, autizam se počeo razlikovati od često poistovjećene shizofrenije. Asperger i Sukhareva su istovremeno objavili opise autizma bez odjeka zbog tadašnje političke situacije. Nakon nekoliko desetljeća, znanstvene suradnice Wing i Gould su otvorile Aspergerov rad i uočile razlike u funkcionalnosti između skupina različitih radova. Tad se

autizam počeo razmatrati kao skup raznolikih poremećaja sa sličnim osnovnim simptomima uz nastanak razvojnih programa te napuštanje prakse liječenja u psihijatriji (3,4).

ASD je danas skupina čestih razvojnih poremećaja u djece, čiji simptomi počinju rano, traju cijeli život i u slučaju prisutnog intelektualnog deficita, zahtijevaju stalnu skrb i njegu (5,6). Simptomi ASD-a su poremećaji u socijalnoj komunikaciji i interakciji prisutni u različitim kontekstima. Razvija se slika socijalnog reciprociteta u verbalnoj i neverbalnoj komunikaciji. Uz slabije razvijene vještine razumijevanja međuljudskih odnosa prisutna su restriktivna i repetitivna ponašanja, interesi i aktivnosti uz simptome osjetne preosjetljivosti. Slika ASD-a se može odražavati na promijenjenom općenitom razvoju (7).

Uz dijagnozu ASD-a se u povećanom broju javljaju i drugi komorbiditeti kao što su: epilepsija, poremećaji spavanja, poremećaji prehrane, metaboličke i imunološke bolesti (8). Trenutno uzrok nije poznat kao ni terapijska opcija koja bi uklonila temeljne simptome i značajke ASD-a u pojedinca (2).

1.1. Epidemiologija

Centar za sprječavanje i kontrolu bolesti (engl. *Center for control of disease and prevention*, CDC) sa svojih 11 središta u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) ustanovio je kako je prevalencija ASD-a u djece u osmoj godini života 27,6 na 1000 stanovnika, što bi označavalo kako jedno dijete ima postavljenu dijagnozu u osmoj godini na svakih 36 koji nemaju. Prevalencija u muške djece bila bi 43:1000, dok u ženske 11:1000, što znači da je njihov međusobni omjer 4:1. Postotak djece sa značajnim intelektualnim deficitom bio bi 37,9%. Navedeni podatci odnose se na 2020. godinu (9).

Zeidan i suradnici napravili su meta analizu radova objavljenih u okviru istraživanja prevalencije ASD-a diljem svijeta s preciznim dizajnom studija koji uključuje samo relevantne radove. Kroz navedenu meta analizu je utvrđeno kako prevalencija autizma ima medijan 100/10000. Taj broj se kretao od 1,09/10000 do 436/10000 s veličinama uzorka od 465 do 50 milijuna ispitanika. Iz navedenog možemo zaključiti kako statistički gledano 1 posto svjetske populacije ima ASD. Intelektualni deficit se u navedenom radu nalazi u 33% ispitanika što odgovara navodima iz CDC-a (10).

Poznata je činjenica kako je omjer ASD-a između muškog i ženskog spola 4:1, što eventualno implicira sumnju sustavne greške dijagnostičkih testova koji možda sugeriraju

predložak za simptomatologiju fenotipa muškog spola, ali itekako ostavlja prostor za daljnja znanstvena pitanja (11). Meta analizom Loomesa i sur. koja obuhvaća 44 istraživanja, utvrđen je zaista prisutan omjer 4:1, ali kada se ispitaio omjer samo kod istraživanja visoke kvalitete iznosio je 3:1 i to je primjer koji ukazuje kako muški spol nije determinanta dijagnoze (12). Moguć razlog nedovoljnom stupnju postavljanja dijagnoze ASD-a u ženskom spolu je značajnija prisutnost negativnih simptoma poput depresije i anksioznosti koji se u ranoj dobi, kad se prevalencija autizma obično i promatra, slabije očituju (13,14). S druge strane, očiti simptomi iritabilnosti i hiperaktivnosti prikazuju povećanu pojavnost u muške djece (14).

Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) izdao je u rujnu 2023. godine Izvješće o osobama s invaliditetom u kojem je ukupan broj osoba s ASD-om 4730 u svim dobnim skupinama, a prevalencija je 1 na 1000 stanovnika (15). Navedeno je značajno više nego se navodi u meta analizi prevalencije ASD-a u svijetu iz 2022. koja za Republiku Hrvatsku (RH) uključuje istraživanje iz 2013. godine gdje je prevalencija 3 na 10000 stanovnika (10). Izvješće HZJZ-a navodi kako je broj registriranih osoba s ASD-om muškog spola u RH 3712 dok je ženskog spola 1018 što čini omjer od 3,6:1 što odgovara razmatranjima omjera između spolova u svjetskoj literaturi. Najveći broj je u dobi od 0 do 19 godina – 3574, od 20 do 64 godine – 1140 i starijih od 65 godina – 16 (15). Ako uzmemo u obzir svjetsku prevalenciju koja iznosi 100/10000 možemo smatrati kako broj osoba s ASD-om u RH raste na više od 25000 (16).

Istraživanjem utjecaja društveno demografskih čimbenika, rase i urbaniziranosti nije utvrđena jasna i definitivna predilekcija pojavnosti nekog od tih elemenata (10,17,18,19,20).

Prevalencija ASD-a je u konstantnom i eksplozivnom porastu koji iznosi 317% od 2000. do 2020. godine (21). Taj podatak mogao bi biti objašnjen boljom svijesti o autizmu, olakšanim dijagnostičkim kriterijima koji nisu strogo ograničeni i nekim drugim faktorima koje dodatno treba istražiti (10).

1.2. Etiologija

Etiologija ASD-a nije razjašnjena. Određeni okolišni čimbenici u određeno vrijeme mogu djelovati na gensku predispoziciju uz prisustvo raznih zaštitnih čimbenika koji nisu dovoljno razjašnjeni. Problem nastaje u heterogenosti ASD-a. Mnogi čimbenici rizika i genetska predispozicija ne uzrokuju u svih pojedinaca jednaku kliničku sliku i nisu jedinstveno uzročni za sve pojedince. Međutim, nepobitnost povećane incidencije autizma u studijama

monozygotnih blizanaca, kao i povećana incidencija povezana s određenim čimbenicima rizika ukazuju na heterogenost, ali i postojanost uzročnog koncepta autizma, razumijevanje kojeg je potrebno za liječene u budućnosti (22).

Genetske promjene su uzrok ASD-a u pretpostavljenih od 40 do 80% (23,24). Dugo godina se kromosomska analiza na mikročipu (engl. *chromosomal microarray analysis*, CMA) smatrala zlatnim standardom i uz nju je vjerojatnost otkrivanja genetskog uzroka ASD-a 10 – 15%. Uspješnost metode CMA ovisi o kvaliteti rezolucije samog uređaja. Sekvenciranje cijelog egzoma (engl. *whole exome sequencing*, WES) ima uspješnost otkrivanja etiologije ASD-a u otprilike 30% testiranih i smatra se zlatnim standardom (24,25). Prednost WES metode je što otkriva promjene u pojedinom nukleotidu (engl. *single nucleotide polymorphism*, SNP). SNP promjene se nalaze u 90% slučajeva otkrivenih WES metodom. Mutacije broja kopija (engl. *copy number variants*, CNV) se otkrivaju u 10% slučajeva. U 70% otkrivene genske podloge riječ je o *de novo* mutacijama. Vjerojatnost otkrivanja genetskog uzroka ASD-a je veća ukoliko je prisutna epilepsija kao komorbiditet (24,25).

Identificirano je stotinjak gena koji bi mogli doprinositi ASD-u. Sama genetika ASD-a je polimorfna i heterogena. Rijetko samo jedan gen uzrokuje fenotip ASD-a, većinom je riječ o kombinaciji mutacija. Ista patološka varijanta genotipa ne mora uzrokovati isti fenotip i težinu simptoma ASD-a u više različitih pojedinaca. Ostaje nepoznat princip po kojem određena genetska varijanta može uzrokovati određenu kliničku sliku ASD-a i zašto ta veza nije uzročno jedinstvena. Postoje teorije kako neki geni mogu biti utišani nekim drugim genima i stoga su neophodna daljnja WES istraživanja. Najčešće se razmatraju geni uključeni u formiranje sinapsa i geni za transkripciju i modeliranje kromatina (23,24).

Epigenetika je mehanizam u kojem genske mutacije nisu nastale *per se* (lat. samo po sebi), već pod utjecajem vanjskih čimbenika. Epigenetika se promatra u okviru povezanosti s ASD-om (26). Uporaba valproata na modelima miša uzrokovala je promjene proteina sinaptogeneze. Ta promjena je bila očita u miševa čiji su roditelji imali kontakt s valproatom, ali ne i oni sami. Navedena zapažanja otvaraju mogućnost epigenetike kao potencijalnog uzroka povećane incidencije ASD-a (27).

Mitohondrijska deoksiribonukleinska kiselina (DNK) se sastoji od 37 gena. Najnovija istraživanja su navela povećanu stopu disbalansa biomarkera mitohondrijskih poremećaja i genske promjene mitohondrijske DNK u pacijenata s ASD-om. S druge strane, opisan je abnormalni unos kalcija i drugih iona u stanice moždanog tkiva čije se funkcionalno izbacivanje

temelji na energijskoj molekuli adenozin 3 fosfata (engl. *adenosine triphosphate*, ATP) koju proizvode mitohondriji (28,29).

Rizični okolišni čimbenici za nastanak autizma su: starija dob roditelja (29,30), obrada zbog neplodnosti roditelja (32), patologije posteljice (33), autoimune bolesti roditelja (34), perinatalne infekcije (35), gestacijska upotreba kokaina s većom značajnošću u odnosu na zlouporabu alkohola tijekom trudnoće (36,37), stres u trudnoći (38), nedovoljan unos vitamina, folne kiseline i željeza tijekom trudnoće (39), perinatalna upotreba valproata (40) i carski rez (41,42).

Vjerojatnost razvijanja ASD-a s težim simptomima, poput intelektualne disfunkcije, veća je u skupine djece koji su u perinatalnoj anamnezi imali incident vezan uz posteljicu kao što je preeklampsija, spontani ili indicirani prijevremeni porod i malu dob za gestaciju (43). Posteljica je organ koji za vrijeme trudnoće omogućuje komunikaciju između majke i fetusa u obliku izmjene hranjivih tvari i toksičnih metabolita te je temeljni uvjet za rani razvoj djeteta. Pri lošoj placentaciji nastane hipoksija koja vodi do lučenja stres hormona od kojih je jedan i glutamat koji uzrokuje ekscitabilno stanje fetalnog mozga u razvoju i povećani unos kalcija u razvojne stanice mozga. Svi faktori i čimbenici rizika povezani s ASD-om se odnose na kritični period trudnoće i intrauterinog razvoja za vrijeme kojeg nastupa neurološko diferenciranje (44).

Carski rez povezan je sa većom stopom incidencije klinički očitog ASD-a (41,42). Tijekom prirodnog poroda prisutan je stres i bakteriološka kontaminacija koja je odsutna tijekom operacijskog postupka carskog reza (41). Nedostatak bakteriološke kontaminacije govori u prilog osovini crijeva – mozak (engl. *gut-brain axis*, GBA). GBA predstavlja endokrino imunološku mrežu povezanosti funkcije i kvalitete crijevne flore s funkcijom i razvojem središnjeg živčanog sustava (SŽS) (45). Gastrointestinalne smetnje su čest komorbiditet ASD-a (46). Oksitocin je hormon koji je alteriran kod osoba s ASD-om. Oksitocin se fiziološki pojačano luči tijekom poroda i to bi mogao predstavljati način na koji odsustvo kontrakcija poroda tijekom carskog reza povećava incidenciju ASD-a. Tijekom carskog reza moguće je i toksično djelovanje anestetika koji su u upotrebi pri operacijskom postupku (42).

1.3. Neurokemijska biološka podloga

Akademik Kostović je jedan od najutjecajnijih neuroznanstvenika koji je sedamdesetih godina opisao utjecaj *subplate* zone (SPZ) koja nastaje u 13. tjednu embrionalnog razvoja i

predominantni je arhitektonski element u fetalnom razvoju čovjeka te je površinski šira u ljudskog fetusa u odnosu na bilo kojeg drugog primata. Sastoji se od sinapsi, aksona i ekstraganglijskih vlakana. SPZ-i se pridaje uloga čekaonice koja priprema asocijativna vlakna dok se ciljna mjesta na moždanoj kori ne razviju. U normalnim okolnostima SPZ nestaje nakon 32. do 34. tjedna fetalnog razdoblja. Nakon poroda može se zadržati 6 do 9 mjeseci. Produljeni ostanak SPZ-e i prisutnost interneurona histološki nalik na one u SPZ-i u frontalnom korteksu povezani su s razvojem ASD-a (47).

Uzrok ASD-a nije lokalno promijenjena struktura mozga, već cijeli koncept funkcioniranja mozga i povezanosti njegovih regija. Promijenjeni koncept povezanosti nastaje već u rano doba. Povezanost se može promatrati kao fizičke veze između pojedinih regija mozga i veza uzročnih interakcija u aktivnostima između pojedinih regija. Difuzna povezanost mozga u ASD-u je smanjena, dok je lokalna povećana (5). Promijenjena povezanost uzrokovana je poremećajem u migraciji neurona i stvaranju sinapsi u kojoj bi genetski i okolišni faktori odigrali svoju ulogu u razvoju ASD-a. Kroz niz istraživanja dokazani su na miševima i vinskoj mušici geni važni za nastanak poremećaja u sastavu sinapsi uključenih u fenotip ASD-a (48).

U skladu s tim, neurološki razvoj trebao bi se sagledavati, ne kao pojedinačni linearni mehanizam i jednosmjerni uzročni proces, već kao skup kategorija koje označavaju naizmjenično povezane različite regije mozga i mozak kao dimenziju zbivanja koja označava promjenu kroz vrijeme. Naime, treba uočiti kako su najraniji simptomi ASD-a, u prvim mjesecima života, nesigurni i nespecifični za dijagnozu kasnijeg ASD-a. To bi mogao biti dokaz kako određeni kognitivni neurološki čimbenik modificira rane simptome tako da se eventualno ne očituju do 12. mjeseca života, ili se očituju ukoliko taj modificirajući čimbenik nije dostatan da ispravi pogreške. Taj modificirajući čimbenik ima pretpostavku u prednjem frontalnom korteksu (engl. *prefrontal cortex*, PFC). U literaturi je opisano kako se mozak anatomski i histološki razvija u rostro kaudalnom smjeru, dok stjecanje funkcija prvo nastaje u osjetnom stražnjem korteksu, zatim napreduje prema prednjim motornim kompleksima i očituje se iz toga obrnuti smjer. PFC je mreža neurona koja ne prima izvanjske osjetne poticaje i razvija se puno duže od stražnjeg osjetnog korteksa. Smatra se kako upravo PFC, hijerarhijski po računalnom principu među-neuronskih mreža, prikuplja i obrađuje znanja na višoj integrativnoj razini od kortikalnih motorno osjetnih centara te kroz povratne informacije uvjetuje plastičnost koja traje u najvećem intenzitetu do vremena nastanka prvih simptoma ASD-a. Poremećaj lokalne povezanosti mogao bi ometati normalnu osjetnu integraciju i razvojni tijek mozga (49).

Funkcionalnom snimkom magnetne rezonancije (MR) uočeno je kako regije mozga uključene u probleme socijalne komunikacije igraju važnu ulogu i u restriktivnim bihevioralnim ponašanjima. Regije mozga bitne za ASD su: amigdala, hipokampus, fuziformni girus (engl. *gyrus fusiforme*, GF), PFC, mali mozak i spojnice temporalnog korteksa. Primjetne su promjene u funkcionalno smanjenoj lijevoj strani mozga, supramotornoj regiji povezanoj s ponavljajućim radnjama (50) i paracentralnim lobulusima bitnim u funkcioniranju donjih udova (50,51). *Gyrus cinguli* je dio limbičkog sustava i igra ulogu u povezivanju moždanih regija, njegov defekt implicira probleme združene pažnje koje se nalaze u ASD-u (50,52). Defekti prednjeg dijela malog mozga imaju utjecaj na deficite u motornoj koordinaciji. Mali mozak, uz to, ima ulogu u složenoj socijalnoj inteligenciji koja uključuje namjeru, vjeru i želju (50,53). Glavni problem mogao bi biti promijenjena ravnoteža između ekscitabilnosti i inhibirajućeg djelovanja tih regija mozga (50).

Funkcionalnom MR obradom u radu od Pierce i sur. utvrđena je smanjena aktivnost GF-a u pojedinaca s ASD-om. GF se nalazi lateralno od hipokampusa i dio je temporookcipitalnog režnja. Utvrđeno je kako on igra vrlo važnu ulogu u prepoznavanju lica i bitnih objekata. Uočeno je i volumno povećanje mozga do 2. godine života u skupini ASD-a u odnosu na kontrolnu skupinu, ali ta razlika iščezne u adolescenciji. Uočeno je u različitim skupinama kako je lijeva amigdala u osoba s ASD-om od rođenja promijenjena. Ta promjena nije striktno volumno određena, najčešće je smanjena dok je u nekim studijama prikazana kao povećana. Dok je GF, iako prikazan u smanjenom obliku, uvijek sličnog volumena u različitim istraživanjima što bi moglo govoriti u prilog potencijalnom utjecaju amigdala na promijenjenu aktivnost prepoznavanja lica u sklopu GF-a. Amigdala je bitna u prepoznavanju prijatni na tuđim licima, nagradnim izrazima lica i praćenju smjera gledanja drugih osoba. Smatra se da je smanjen volumen GF kod svih pojedinaca s ASD-om funkcionalno zamijenjen jedinstvenom neuralnom mrežom drugih regija mozga gdje se registrira maksimalnom aktivnosti pri funkcionalnoj MR obradi, a te mreže naposljetku dovode do normalnog izvršenja zadataka prepoznavanja lica (54). Uočeno je u *post mortem* (lat. nakon smrti) analizi tkiva kako je smanjena gustoća i broj neurona GF regije u pojedinaca s ASD-om u odnosu na kontrolnu skupinu, takve promjene nisu uočene u primarnom vidnom korteksu i ostalim kortikalnim regijama koje su također istraživane (55).

Neuroinflamacija je upalni proces, zbivanje koje tijekom embrionalnog i fetalnog razvoja može, uz pomoć citokina i upalnih molekula, uzrokovati promjene u regulaciji razvoja mozga. Neuroinflamacija se očituje povećanjem bijele tvari sastavljene od mikroglije koja čini

glavnu imunološku obranu mozga (56). Bijela tvar je promijenjena u skupinama ASD-a (57,58,59) i u degenerativnim bolestima kao što je Alzheimerova demencija. Uočeno je genetsko preklapanje između ASD-a i psihijatrijskih bolesti kao što su shizofrenija i demencije. Simptomi ASD-a su primjetni u shizofreniji i demencijama pa se pretpostavlja kako se putevi tih stanja isprepliću, a uključuju kemijske posrednike kao što su acetilkolin i histamin (56). Neki od ostalih neurotransmitera koji su uključeni u etiologiju autizma su serotonin (60), dopamin (61), glutamat (62) i gama-amino maslačna kiselina (engl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA) (63). Dopamin igra važnu ulogu u djelovanju kroz VTA (engl. *ventral tegmental area*) kroz koju mekorkortikolimbickim putevima djeluje po principu nagrada na PFC i regije mozga povezane s ASD-om. Promijenjeni metabolizam dopamina preko crne tvari (engl. *substantia nigra*, SN) i striatuma može djelovati na poremećaje kretnje i repetitivne radnje koje se često vide u ASD-u (61). Vazopresin i oksitocin se spominju kao potencijalni markeri i trenutno su istraživane opcije liječenja ASD-a (64,65).

1.4. Klinička slika

Prvi simptomi ASD-a mogu se primijetiti u dojenačkoj dobi, ali nisu sigurni pokazatelji nastanka spektra autizma. Ti simptomi se često opisuju kao nedostatak osmijeha, pokazne geste ili kontakta očima (66). Najraniji znak mogao bi biti izbjegavanje kontakta očima. U devetom mjesecu djeteta se trebalo počinjati odazivati na ime i ostvarivati geste u vidu tuge, osmijeha i iznenađenja. Nakon 18. mjeseca izostaje pokazivanje prstom interesantnih predmeta i u to vrijeme se primjećuje izostanak razvoja govora (6,67). Nakon 48. mjeseca djeteta ne sudjeluje u imaginarnim igrama uloga i pretvaranja (68).

Zbog neuroplastičnosti simptomi ASD-a se mogu smanjiti i zato se ne preporuča rano postavljanje dijagnoze koja potencijalno ostavlja stigmatu i predstavlja potencijalni stres za roditelje (49,67). Razvojna bihevioralna terapija bi svakako bila preporučljiva jer pokazuje veći potencijal u ranijoj dobi početka provedbe (67).

Simptomi ASD-a tipično se prepoznaju za vrijeme druge godine života u dobi od 12. do 24. mjeseca života, ali se mogu vidjeti i ranije ili kasnije, ovisno o težini simptoma. Simptomi koji nastaju u vrijeme ranog djetinjstva i traju kroz cijeli život se dijele na simptome teškoća i disfunkcija pri uspostavljanju socijalnog kontakta koji je smanjenog sadržaja i na simptome ograničenih repetitivnih obrazaca ponašanja, aktivnosti i interesa. Izostanak razvoja govora u

prve dvije godine života trebao bi upućivati na ASD i potrebna je daljnja dijagnostička obrada (6).

Deficiti u neverbalnoj komunikaciji se očituju kroz nepostojanje, smanjeno ili atipično korištenje kontakta očima, gesti i facijalnih ekspresija, položaja tijela ili govorne intonacije. Osobe mogu naučiti određeni obrazac gesti, ali je njihov raspon smanjen, kao i snalažljivost pri upotrebi istih u određenoj društvenoj situaciji. Isto vrijedi i za ostale modalitete kao što su jezik, geste, kontakt očima i neverbalni govor tijela. Osoba može biti očuvanog ili suptilno oštećenog pojedinog modaliteta, ali integracija svih modaliteta je narušena pa se nekad čini kako je osoba ukočena dok priča, ima abnormalan ton govora ili je vidno smanjena snalažljivost u društvenim situacijama. U socijalnom interesu vidi se atipičnost i nereguliranost koja se očituje neprikladnim ponašanjima u pojedinim situacijama i za određene kulturološke norme. Te osobe vrlo često odbijaju pojedine socijalne interakcije, dok drugim interakcijama pristupaju agresivno i uznemireno (6).

U pogledu ponašanja prisutni su već navedeni ograničeni repetitivni obrasci koji pokazuju raspon manifestacija u odnosu prema dobi, sposobnosti i vanjskoj podršci. Stereotipija je u ASD-u sinonim za motoričku repeticiju i označava jednostavne motoričke kretnje rukom ili raznim predmetima. U smislu ponavljanja, za ASD je karakteristična eholalija. Eholalija je govorna stereotipija u kojoj se odgođeno ili neposredno mehanički ponavljaju riječi koje su se čule. Zanimljivo je kako upravo zbog mehaničkog ponavljanja naučenih fraza oni ne konvertiraju zamjenice i vrlo često u govoru koriste zamjenicu „ti“ za sebe (6). Kanner i sur. su navedeno opisali u svom radu, otac je učio dijete reći da ili ne na primjeru pitanja: „Hoću li te podignuti na rame?“. Ako bi dijete reklo da, otac bi ga podigao na rame i djetetu je kasnije „da“ uvijek značilo podigni me na rame (68). Uočava se i fiksiranost, ritualnost i sklonost rutinama u govoru i ponašanju i otpor pri promjenama iste. Ograničeni i kruti interesi abnormalnog su intenziteta i fokusa (dijete privrženo određenom predmetu). Prisutna je osjetna abnormalnost u vidu povećanih ili smanjenih reakcija na osjetne podražaje koja se može uočiti pretjeranim samo podraživanjem (ugoda njuha, fasciniranost i promatranje svijetlih predmeta), otporom pri naglim promjenama (agresivnost u bučnom javnom prometu) i smanjenom reakcijom i prisutnom ravnodušnosti na bolne podražaje i prema naglim pojavama hladne ili tople temperature (6). Otprilike 30% djece s ASD-om ima određeni oblik kognitivnog deficita (5). Creak je 1961. godine u 9 ključnih značajki autizma opisao kratkotrajan i spontan povratak intelektualne funkcije (69). U sklopu kliničke slike ASD-a se često mogu primijetiti poremećaji motorike u načinu hoda i koordinacije (70).

1.5. Postavljanje dijagnoze

Dijagnoza ASD-a se postavlja na temelju medicinske povijesti, kliničkog i neurološkog statusa, psihijatrijske procjene i dodatnih pretraga. U obzir se uzima prisutnost sličnih razvojnih poremećaja u obitelji. Ljestvice i kriteriji izrađeni za procjenu prisutnosti ASD-a su specifične u predškolskom i školskom periodu (71).

Postavljanje dijagnoze kroz bihevioralnu procjenu je zlatni standard za ASD i temelji se na petom izdanju tekstualno revidiranog Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne i mentalne bolesti (engl. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, textual revision*, DSM V-TR) iz 2022. godine. Kriteriji DSM V-TR-a za ASD su:

- A - trajno oštećenje u uzajamnoj socijalnoj komunikaciji i interakciji u vidu društveno-emocionalnog reciprociteta, teškoća započinjanja i održavanja razgovora i odnosa te nekoordinirana verbalna i neverbalna komunikacija;
- B - ograničeni, repetitivni obrasci interesa, ponašanja i aktivnosti u vidu fiksiranosti predmetima i rutinama, stereotipijama i osjetnom preosjetljivosti;
- C - rani nastanak simptoma koji se kasnije mogu pogoršati, simptomi mogu biti odmah vidljivi ili prikriveni adaptivnim ponašanjima, ali ih aktiviraju složene društvene situacije;
- D - ometeno svakodnevno funkcioniranje u manjoj ili većoj mjeri;
- E - simptomi se ne mogu bolje opisati drugim razvojnim poremećajem ili globalnim zastojem razvoja.

Postavljanje dijagnoze ASD-a uz navedene kriterije je moguće ukoliko su zadovoljeni svi kriteriji, a obavezno kriteriji A i B koji su temeljni simptomi i zasebna prisutnost jednog od kriterija A i B ukazuje na druge dijagnoze kao što su: odgođen razvoj govora, jezični poremećaj ili Tourettov sindrom. Težina se procjenjuje odvojeno za teškoće u socijalnoj komunikaciji i simptome ponašanja, interesa i aktivnosti i dijeli se na tri stupnja, ovisno o funkcionalnosti i samostalnosti djeteta u svakodnevnim životnim uvjetima. Treći stupanj opisuje potpunu nemogućnost komuniciranja i samostalnog funkcioniranja. Uz dijagnozu se dodaje naziv popratnih bolesti. Nemogućnost govora i intelektualna disfunkcija nisu ključni za dijagnozu ASD-a i njihova prisutnost se navodi uz osnovnu dijagnozu. Međunarodna klasifikacija bolesti,

11. izdanje, revidirani kriteriji (engl. *International classification of diseases, 11th revision, ICD-11*) sadrži kriterije za postavljanje dijagnoze ASD-a slične DSM V-TR-u (6,72).

U procjeni i praćenju simptoma ASD-a doprinose: Opservacijski protokol za dijagnostiku autizma (engl. *The autism diagnostic observation schedule – second edition, ADOS-2*), dopunjeni Dijagnostički intervju za autizam (engl. *The autism diagnostic interview, revised, ADI-R*), Ljestvica za procjenu dječjeg autizma (engl. *Childhood autism rating scale, second edition, CARS-2*). Najveću osjetljivost ima ADOS-2, dok su specifičnosti podjednake (72). Prednost metoda poput ADOS-2 predstavlja mogućnost jedinstvenosti u opisnoj dijagnostici diljem svijeta. Dijete od navršениh 12 mjeseci može sudjelovati, a ispitivanje ima posebne module za sve dobne skupine (73).

Klinička procjena temelji se na DSM V-TR klasifikaciji. U ranoj dobi se isključuje trauma u psihosocijalnoj podlozi i postavljaju se pitanja o igri s drugom djecom. Promatraju se, u ASD-u oštećeni, kontakt očima, odgovor na poziv imenom, pokazna gesta i dijeljenje radosti s ispitivačem. Određuje se vezanje za roditelje koje može biti zbog topline ili ostvarivanja potreba. U kasnijoj dobi, ukoliko dijete komunicira, ispituje se imenovanje prijatelja, razlikovanje prijatelja od stranaca, razumijevanje metafora, prikladnost i prisutnost scenarijske komunikacije. Ocjenjuje se samosvijest i razumijevanje osjećaja drugih. Pri ponašanju, igri i kretnji promatraju se pokreti ruke, vrtnje i njihanja, senzorna osjetljivost, prisutnost napada bijesa i fiksiranost na mehaničke objekte. Uz nalaz pregleda dodaje se funkcija mokrenja, hranjenja i spavanja. Obiteljska anamneza se ispituje u prethodne tri generacije (72).

Nakon postavljanja dijagnoze, pristupa se multidisciplinarnoj obradi s ciljem isključenja bolesti koje oponašaju ASD. Genetskom obradom se traži uzrok – iako nema dokazane povezanosti s ishodom kliničke slike, roditeljima se pružaju informacije o kliničkom tijeku genetske varijante ASD-a. U rano doba promatra se opseg glave koji je u četvrtine djece sa ASD-om povećan, a mikrocefalija može upućivati na Rettov sindrom kao gensku podlogu autizma. Lampom s plavom svjetlosti promatraju se promjene na koži i šarenici povezane s tuberoznom sklerozom. Ispituje se često prisutna hipotonija. MR značajno doprinosi dijagnozi uz prisutnost fokalnih žarišnih ispada, a elektroencefalogram (engl. *electroencephalogram, EEG*) kod simptoma zurenja u prazno ili repetitivnih kretnji. Procjenjuje se kvaliteta govora, vid i sluh. Dijete dolazi na kontrolu nakon 6 do 12 mjeseci radi procjene napretka, koristan je video zapis ponašanja u prirodnoj okolini (72).

U dijagnostici i istraživanju autizma dugi niz godina se koristi MR. Osnovna prednost MR-a u odnosu na kompjutersku tomografiju (engl. *computed tomography*, CT) je što ne koristi štetno ionizirajuće zračenje. Prisutno je i izraženije kontrastno razlikovanje pojedinih struktura te mogućnost prikaza u svim željenim ravninama. Uz MR jasnije se razlikuje granično područje sive i bijele tvari mozga, patološki edem od normalnog moždanog tkiva, zona infiltracije tumorskim procesom kao i niz drugih morfoloških karakteristika bitnih za procjenu stanja proširenosti i vrste patološkog procesa. Nedostatnost u snimanju MR-a je njegova nedostupnost, duljina snimanja u kojem bi pacijent trebao mirovati, buka pri snimanju koja može uznemiriti dijete i određene nepouzdanosti u otkrivanju sitnih kalcifikacija i mikro krvarenja (74). U recentnim radovima istraživana je uspješnost detaljnih metoda koje kombiniraju strukturnu i funkcionalnu komponentu MR-a u procjeni regija zahvaćenih u ASD-u (59,75). Promjene u odnosu volumena i gustoće između bijele i sive tvari opisane su u skupini ASD-a, ali nisu jedinstvene kroz spektar različitih populacija i u radovima korištenih tehnologija (59). Osim toga, pokušava se razviti računalni program koji bi kroz MR nalaze i uz prethodnu algoritamsku analizu višestrukih nalaza, mogao pomoći dijagnostici i proučavanju ASD-a (59, 75).

Transkranijalne snimke ultrazvukom novorođene populacije s malom porođajnom masom pokazale su porast snimci dostupnih promjena poput proširenja ventrikularnog sustava u skupini s ASD-om u odnosu na kontrolnu skupinu (76).

EEG je sigurna i neinvazivna procedura koja služi kao dijagnostički alat u nizu neuroloških stanja. EEG funkcionira sistemom elektroda uz pomoć čije se lokalizacije i uz zakon polariteta određuje lokalizacija i tip promjene. Zakon polariteta registrira razlike potencijala između dvije elektrode (77). Pojavnost asimptomatskih EEG abnormalnosti u ASD-u iznosi u prosjeku 45% i veća je od pojavnosti u općoj populaciji gdje iznosi 2 – 8% (78,79). Veća pojava abnormalnosti prisutna je u ženske populacije s ASD-om (79). Promjene u EEG su najčešće zapažene u frontalnim, temporalnim i centralnim regijama mozga koje odgovaraju regijama socijalne komunikacije i govora koje su pogođene u sklopu ASD-a. U subkliničkim EEG abnormalnim zapisima u mirovanju u skupini ASD-a se često vidi smanjen utjecaj alfa aktivnosti koja je tipična u snimkama mirovanja kontrolne skupine, što bi moglo biti povezano s disbalansom funkcije GABA neurotransmitora (78). Učestalost asimptomatskih žarišnih promjena na EEG mnogostruko je veća tijekom spavanja u usporedbi sa snimkama u budnom stanju (79). Djelovanjem antiepileptika EEG abnormalnosti pokazuju značajno smanjenje (78).

1.6. Terapijske opcije

Terapijske opcije su smanjene zbog nedovoljnog poznavanja uzroka i mehanizma nastanka ASD-a. Terapiju izbora predstavlja rana razvojna podrška (engl. *early intensive behavioural intervention*, EIBI) uz individualizirani pristup koja bi se trebala obavljati kroz pet sati dnevno do perioda od pet godina. Idealno bi bilo započeti tretman čim prije nakon primjećivanja simptoma, obično prije treće godine. Ranije vrijeme započinjanja tretmana i veća angažiranost roditelja pokazali su značajnije poboljšanje ishoda u odnosu na kontrolnu skupinu (80). Primijenjena analiza ponašanja (engl. *aplied behavior analysis*, ABA) je znanstveni i stručni sustav kojim se može organizirano pristupiti ranoj razvojnoj podršci uz procjenu individualnih djetetovih potreba. ABA je znanstveno dokazana metoda. Cilj edukacije temeljene na ABA-i je prilagoditi dijete na augmentativni tip komunikacije i adaptacijska ponašanja. U ranoj razvojnoj podršci može sudjelovati niz stručnjaka zaduženih za govor, osjetnu integraciju, fizioterapeutsku rehabilitaciju. Osim EIBI postoje i Rani početak – Denverov model (engl. *Early start Denver model*, ESDM) i Združena pažnja, simbolička igra, angažman i regulacija (engl. *Joint attention, symbolic play, engagement and regulation*, JASPER) koji stavljaju naglasak na primijenjeni rad u skupini. Problem u modelima je nedovoljna dostupnost u različitim zdravstvenim sustavima. Postoji i pristup posredovan roditeljima (engl. *parental mediated interventions*, PMI) kroz koji se roditelji educiraju te mogu vremenski dulje omogućiti djetetu potrebnu edukaciju i adaptaciju (5,80).

Temelj funkcije EIBI temelji se na plastičnosti sinapsa. Referirajući Kleischnera koji je usporedio plastičnost mozga s predstavom, u kojoj glumci mogu savršeno reći svoje dijaloge, ali ako kasne ili krenu prerano, predstava neće biti razumljiva. Sinaptička plastičnost je proces koji se događa u fetalnom razdoblju i perinatalno, a traje u najvećem intenzitetu do pojave prvih simptoma ASD-a. Stoga bi se najveći učinak bihevioralnom terapijom mogao postići upravo najranijim tretmanom nakon pojave prvih simptoma. Najveći utjecaj na plastičnost memorije i učenja odigravaju ekscitabilni signali posredovani glutatomom zbog toga što su najbrojniji (81). Podražaji neurotransmitterima uzrokuju daljnju genetsku signalizaciju za promjenu broja receptora. Kroz taj mehanizam EIBI bi omogućio sinaptičkim putevima koji su sačuvali plastičnost u pojedinca s ASD-om kvalitetno preuzimanje funkcija u doba ranog razvoja i plastičnosti (59,81).

Terapija lijekovima je usmjerena ponajviše na simptome agresivnosti i iritabilnosti, dok ne djeluje na ključne simptome ASD-a (5). Risperidon i aripiprazol su jedini odobreni od strane Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and drug agency*, FDA), a Europska agencija za

lijekove (engl. *European medicines agency*, EMA) je uz njih odobrila i metilfenidat za simptome smanjene pažnje i popratnog poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje (engl. *attention deficit/hyperactivity disorder*, ADHD) (14,82,83). Statistika pokazuje kako polovica ukupnog broja osoba s ASD-om ima propisan minimalno jedan antipsihotik na duži vremenski period. Vjerojatnost upotrebe antipsihotika u djece s ASD-om raste s dobi i s težinom kliničke slike. Američka studija s brojem ispitanika od 7900 utvrdila je kako vjerojatnost uporabe antipsihotika u ASD-u 40 puta veća nego u općoj populaciji i veća je od učestalosti postavljenih dijagnoza popratnih psihopatoloških stanja. Za najčešće rabljenje antipsihotike (risperidon i aripiprazol) nema dovoljno istraživanja koja istražuju njihovu korist, a glavne nuspojave su dobitak na masi, sedacija i pojava tardivne diskinezije. Glavni benefit antipsihotika u ASD-u predstavlja smanjenje simptoma poput agresivnosti i iritabilnosti, lakšu primjenu bihevioralne terapije i lakšu skrb roditeljima. Razlog veće stope propisivanja antipsihotika od samog postotka službenih psiholoških dijagnoza je otežano uočavanje psihijatrijskih simptoma u sklopu osnovne dijagnoze ASD-a (14,84). Risperidon je često povezivan sa sklonošću izazivanja epileptičnih napadaja. Međutim, on je siguran u terapijsko niskim dozama (85).

Liječenje epilepsije u osoba s ASD-om se oslanja na smjernice Nacionalnog instituta za zdravlje i njegu (engl. *National institute for health and care excellence*, NICE) i Međunarodne lige protiv epilepsije (engl. *International league against epilepsy*, ILAE) (81). Ne postoje razlike u liječenju epilepsije kod osoba s ASD-om u odnosu na opću populaciju s epilepsijom (86,87). Ne postoje randomizirani klinički pokusi (engl. *randomized clinical trials*, RCT) koji precizno pokazuju kvalitetu pojedinog antiepileptika u djece s ASD-om i epilepsijom. Trenutne studije ukazuju na najbolju kvalitetu najčešće korištenih lijekova u sklopu ASD-a i epilepsije: valproata i klonazepam, a prate ih po kvaliteti učinka lamotrigin i oksakarbazepam. Kod izbora antiepileptika bitno je da sprječava napade i smanjuje potencijalno težinu simptoma ASD-a bez izazivanja nuspojava kao što su agresivnost, gubitak memorije i smanjene raspoloženja (86). Levetiracetam je u određenim studijama pokazao pogoršanje simptoma. Lamotrigin je u određenim studijama povezan s poboljšanim raspoloženjem nakon primjene, dok topiramata ima tendenciju pogoršanja vokabulara nakon primjene. Upotreba fenobarbitola ili vigabatrana uz benzodiazepane mogla bi pogoršati probleme pozornosti i ekscitabilnosti (85).

Terapija poremećaja sna u sklopu ASD-a uključuje održavanje ritma spavanja rutinama spavanja i održavanjem kvalitetnog okoliša, mirisa i buke u kojoj će dijete spavati. Glavna terapijska opcija je melatonin koji je pokazao najbolji učinak u istraživanjima. Melatonin je

uklonio probleme spavanja u 25% slučajeva, a u 60% ih je umanjio (87). Melatonin nije pokazao tendenciju povećanja epileptičnih napadaja (86).

1.7. Autizam i komorbiditeti

Neka medicinska stanja očituju se većom pojavnosti u djece i odraslih s dijagnozom ASD-a u usporedbi s općom populacijom. Uključuju neurološke bolesti kao što su: fragilni X sindrom, cerebralna paraliza, makrocefalija, hidrocefalus i tuberozna skleroza. Najistaknutiji komorbiditet po pojavnosti među neurološkim poremećajima je epilepsija. Veliku incidenciju, do 80%, bilježe poremećaji spavanja. Poremećaji prehrane također imaju značajnu ulogu kod pojedinaca s ASD-om. Posebno treba naglasiti zabilježen primjetan broj upalnih imunoloških sindroma. Incidencija alergija kod pojedinaca s ASD-om je veća nego u općoj populaciji. Zabilježeni su i metabolički poremećaji povezani s ASD-om kao što je disfunkcija mitohondrija. Klinički se uvijek treba promišljati na ta stanja pri obradi kako bi se potencijalno utvrdio etiološki uzrok kliničke slike autizma (8).

Epilepsija pokazuje povećanu incidenciju u pojedinaca s ASD-om s postotcima do 21,5% u pacijenata s intelektualnim deficitom i 8% u pacijenata bez intelektualnog deficita. Oba postotka su veća nego u općoj populaciji, ali treba naglasiti kako čak i uz micanje ispodprosječno intelektualnih pojedinaca, krivulja ASD-a i dalje teži k nižim vrijednostima intelektualne ljestvice. Kad govorimo o pacijentima s primarnom dijagnozom epilepsije incidencija ASD-a kao popratne dijagnoze iznosi 16% u odnosu na prevalenciju ASD-a od 1% u svjetskoj populaciji. Ti rezultati trebaju biti uzeti s oprezom s obzirom na razvijanje širih dijagnostičkih kriterija za postavljanje dijagnoze ASD-a (85). Pojavnost epilepsije pokazuje bimodalnu raspodjelu s učestalijom pojavom u rano dojenačko doba te kroz adolescenciju, nakon 12. godine života (8). Najčešće se epilepsija pojavljuje u doba puberteta (86). Pojavnost epilepsije u osoba s ASD-om povezana je s većim stupnjem intelektualnog deficita, govorno jezičnim manama, većim stupnjem težine specifičnih simptoma i većom učestalosti motornih odstupanja. Epilepsija je kod osoba s ASD-om učestalija u ženskom spolu (8). Omjer ASD-a u muškaraca i žena je već navedeni 3,5:1, dok je u ASD-u udruženom s epilepsijom 2:1 (85). Ne postoji specifičan tip ili sindrom epilepsije povezan s ASD-om. Isto tako, ne postoji specifično liječenje epilepsije u ASD-u. U etiologiji ASD-a združenog sa epilepsijom uočena je genetska povezanost koja se potencijalno uklapa u GABA puteve (86). Uz spektar autizma se javljaju i neki epileptički sindromi kao što je Landau-Kleffnerov sindrom, epilepsija za vrijeme spavanja

i Westov sindrom u sklopu tuberozne skleroze. Kod tih stanja dolazi do poboljšanja simptoma ASD-a nakon primjene terapije (85).

Poremećaji spavanja pokazuju učestalost u osoba s ASD-om od 50 – 80%, što je više od 20 – 30% koje vidimo u općoj populaciji. Poremećaji spavanja u ASD-u su najčešće okarakterizirani kao problemi započinjanja te održavanja sna. Javljaju se najčešće u vrijeme faze brzog kretanja očiju (engl. *rapid eye movement*, REM) i značajno oštećuju daljnje funkcioniranje djeteta te pogoršavaju kliničku sliku. Osim djeteta, roditelji i ukućani često doživljavaju stres zbog navedenog komorbiditeta. Utvrđena je genetska povezanost poremećaja spavanja s ASD-om u studijama blizanaca. Smatra se kako je pogođen put za sintezu melatonina koji igra ključnu ulogu u cirkadijanom ritmu i čiji je supstrat upravo terapija izbora za ovaj komorbiditet. Glavna regija za promociju sna, preoptička regija prednjeg hipotalamusa, kao glavni neuromodulator koristi GABA koji je potencijalno poremećen kod epilepsije i ASD-a (87,88). EEG snimke za vrijeme spavanja su utvrdile kako se često poremećeni ritam zapisa spavanja smanjuje od djetinjstva do odrasle dobi, dok takav obrazac nije uočen u skupini kontrolne populacije (88).

U 46% do 84% djece s ASD-om se javljaju problemi prehrane kao komorbiditet u usporedbi s 9% u djece bez ASD-a. Najčešće se javljaju: kronična konstipacija, proljevi, gastroezofagealna refluksna bolest i intolerancija na hranu. Mehanizmi koji dovode do tih stanja su: imunološka disfunkcija, upala crijeva i disbioza crijeva. Smatra se kako su osobe s ASD-om više sklone izbirljivosti u prehrani zbog rigidnosti interesa koji je povezan s osjetnom preosjetljivošću te ugođajem taktilnog i okusnog podražaja koji stvara hrana koji vodi ka sklonošću neuzimanja nekih namirnica u prehrani koji sadrže esencijalne sastojke bitne za regulaciju crijeva i funkciju cijelog organizma. Težina i učestalost gastrointestinalnih smetnji kod ASD-a povezana je s težinom simptoma ASD-a. Zabilježena je i veća incidencija alergije na hranu i povećana učestalost preosjetljivosti na gluten, s i bez dijagnoze celijakije (8,89).

Psihotični poremećaj kod ASD-a je uočen u 34,8% oboljelih. Pacijenti sa ASD-om teško mogu izjaviti deluziju ukoliko imaju nižu funkcionalnost. Halucinacije se mogu pripisati povećanoj osjetnoj osjetljivosti. Negativni psihički simptomi mogu biti prekriveni društvenim reciprocitetom u ASD-u. Stereotipna ponavljajuća ponašanja koja su dijagnostička značajka ASD-a, mogu biti prisutna u sklopu opsesivno kompulzivnog poremećaja i ostalih psihoza. Razlika je što u ASD-u ta ponašanja nemaju cilj dok se kod psihotičnog poremećaja javlja sumanutost praćena raznim idejama i odvojenostima od stvarnosti. Najvažniji faktor koji pridonosi razlikovanju ASD-a od psihoze je klinički tijek. Simptomi ASD-a se najčešće očituju

u drugoj godini života te traju jednoliko prožimajući cijelo djetinjstvo i život. Psihoteični poremećaj se najčešće javlja za vrijeme adolescencije i postoje valovi nastanka i nestanka pozitivnih simptoma i epizoda sloma između kojih osoba može prividno normalno funkcionirati ili imati konstantno negativne simptome. U diferencijalnoj dijagnozi problem označava rijetka pojava psihoteičnog poremećaja u ranoj dječjoj dobi sa specifičnom promjenom djetetova ponašanja kao potencijalnom distinkcijom od dotadašnjeg tijeka ASD-a (90).

Prosječno 25% populacije osoba s ASD-om obolijeva od poremećaja imunološkog sustava. Alergijske bolesti i stanja poput astme, alergijskog rinitisa, atopijskog dermatitisa i alergija na hranu pokazuju povećanu incidenciju u ASD-u (8).

U sklopu ASD-a nalaze se i razne metaboličke bolesti koje se mogu očitovati: promijenjenim nalazima krvne slike i urina, promijenjenim biokemijskim markerima, bolestima drugih organa poput bubrega ili srca. Najčešći metabolički poremećaj je disfunkcija mitohondrija koja se nalazi u 5% slučajeva ASD-a. Povišeni laktati se nalaze u 30% pacijenata s ASD-om kao potencijalni krvni markeri disfunkcije mitohondrija (8).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Istražiti učestalost neželjenih perinatalnih događaja zabilježenih u anamnezama u djece s dijagnozom ASD-a liječenih u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split.
2. Istražiti udio pojedinih kliničkih slika i dob prvih simptoma u djece s dijagnozom ASD-a liječenih u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split.
3. Istražiti učestalost komorbiditeta i provedenih liječenja u djece s dijagnozom ASD-a liječenih u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split.

Hipoteze ovog istraživanja su:

1. Pacijenti s dijagnozom ASD-a imaju neželjeni perinatalni događaj u anamnezi u preko 50% slučajeva.
2. Komorbiditeti u pacijenata s ASD-om su prisutni kod preko 80% slučajeva te su povezani s težom kliničkom slikom osnovne bolesti.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj istraživanja

Provedeno je presječno retrospektivno istraživanje. Pretražena je medicinska dokumentacija, povijest bolesti i otpusna pisma, djece s dijagnozom ASD-a koja su pregledana ili su bila hospitalizirana u Klinici za dječje bolesti, KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2021. do 31. prosinca 2023. godine. Iz bolničkog informacijskog sustava (BIS) su popisana sva djeca s dijagnozom ASD-a te su pretražene njihove povijesti bolesti i otpusna pisma.

3.2. Ispitanici

Ispitanici su djeca s dijagnozom ASD-a pregledana ili hospitalizirana u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u trogodišnjem razdoblju, od 1. siječnja 2021. do 31. prosinca 2023. godine.

Iz istraživanja su isključeni pacijenti koji su u trenutku istraživanja napunili 18 godina.

3.3. Mjesto studije

Istraživanje je provedeno u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split.

3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka

Iz medicinske dokumentacije, povijesti bolesti i otpusnih pisama uvedenih u BIS prikupljeni su sljedeći podaci: dob, spol, tip poroda, dob majke na porodu, dob oca pri porodu, broj trudnoće, postojanje patologije trudnoće, gestacijska dob, rodna masa, Apgar ocjena, patologija u dobi novorođenčeta, postojanje druge bolesti u ranoj anamnezi, status cijepljenja, trajanje dojenja, dob pojave samostalnog sjedenja, dob pojave samostalnog hodanja, dob prvih riječi, dob prve rečenice, dob uspostave kontrole sfinktera, pohađanje vrtića, pohađanje škole, oblik pohađanja vrtića/škole, dob prvih simptoma, prvi simptomi opisno, postojanje poremećaja u komunikaciji, postojanje poremećaja ponašanja, postojanje kategorija simptoma (agresivnost, psihomotorni nemir/hiperaktivnost, manirizmi, stereotipije, fiksiranost, kontakt neprimjeren dobi, neuspostavljanje kontakta očima, izražavanje u 3. licu, eholalija, poremećaj pažnje i koncentracije, poremećaj motorike i kretnje, neodazivanje na poziv imenom, poremećaj osjetne

integracije, nesuradljivost, samostalnost u osnovnim aktivnostima), postojanje epilepsije, postojanje psihijatrijskog poremećaja, tip psihijatrijskog poremećaja, postojanje poremećaja spavanja, postojanje poremećaja prehrane, tip poremećaja prehrane, postojanje intelektualnog deficita, postojanje drugih komorbiditeta, tip drugih komorbiditeta, postojanje poremećaja vida, dob početka obrade, dob postavljanja dijagnoze, učinjena metabolička obrada, učinjena genetska obrada, učinjena slikovna pretraga mozga, učinjen EEG nalaz, farmakoterapija, tip farmakoterapije, liječenje razvojnim intervencijama (dob početka i vrsta potpore).

Glavna opisna skupina je obuhvaćala sve sudionike. Za potrebe dodatne analize među grupama djeca su podijeljena na skupine muškog i ženskog spola, na skupine s ili bez epilepsije i na skupine bez epilepsije s promijenjenim ili urednim EEG nalazom.

Prikupljeni podatci su uneseni u program Microsoft Excel za obradu podataka i prikazani su u programu za obradu teksta Microsoft Word.

3.5. Statistička obrada podataka

Za prikazivanje podataka korišteni su apsolutni brojevi i postotci za nominalne podatke, dok su za ordinalne podatke korišteni medijani i rasponi.

Korišten je program SPSS 24 (SPSS, Inc.; Chicago, SAD) za statističku obradu podataka. Za usporedbu kvalitativnih vrijednosti korišten je χ^2 test, dok je za usporedbu kvantitativnih vrijednosti korišten Studentov t-test. Vrijednosti $p < 0,05$ smatrane su statistički značajnima.

3.6. Etička načela

Za provedbu istraživanja pribavljeno je odobrenje Etičkog povjerenstva KBC-a Split, Klasa: 520-03/24-01/70; Ur. Broj: 2181-147/01-06/LJ.Z.-24-02.

4. REZULTATI

Pretraživanjem medicinske dokumentacije dostupne u BIS-u pronašli smo 58 djece s dijagnozom ASD-a pregledane ili hospitalizirane u KBC-u Split u periodu od 1. siječnja 2021. godine do 31. prosinca 2023. godine.

4.1. Osnovne i perinatalne karakteristike djece s poremećajem iz spektra autizma

Od 58 djece s ASD-om 45 je muškog spola (77,6%) dok je 13 ženskog spola (22,4%). Medijan dobi u trenutku provedbe istraživanja je 10 godina (Tablica 1).

Većina djece je rođena prirodnim putem (77,8%) i na termin (73,8%). Prijevremeno je rođeno 19% djece s ASD-om, dok je 7,2% djece rođeno nakon termina. Patologija trudnoće navedena je u 26/48 djece s poremećajima iz spektra autizma (54,2%). Medijan dobi majke na porodu je 30 godina dok je medijan dobi oca 32 godine (Tablica 1).

Novorođenački period je uglavnom prošao uredno (77,1%) dok je određeni broj ispitanika imao u najranijoj dobi hiperbilirubinemiju (14,6%) ili perinatalnu infekciju (8,3%). Bolest u ranoj anamnezi je navedena kod 12/50 djece (24%), a najčešće bolesti su bile opstruktivni bronhitis (33,4%) i distono hipotoni sindrom (16,8%). Pojedinačne bolesti koje su se javljale su akutna mijeloična leukemija, alergija na proteine kravljeg mlijeka, razvojna displazija kukova, kardiomiopatija, Westov sindrom, Klipel – Feilov sindrom. Gotovo polovina djece s ASD-om (47%) nije cijepljena (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovne i perinatalne karakteristike djece s poremećajem iz spektra autizma

Značajka	
Spol, n (%)	N=58
Muški	45 (77,6)
Ženski	13 (22,4)
Dob, godine (medijan, raspon)	10 (5-19)
Tip poroda, n (%)	N=54
Prirodnim putem	42 (77,8)
Carski rez	12 (22,2)
Dob majke na porodu, godine (medijan, raspon)	30 (20-40)
Dob oca na porodu, godine (medijan, raspon)	32 (25-58)
Broj trudnoća (medijan, raspon)	2 (1-4)
Patologija trudnoće, n (%)	N=48
Da	26 (54,2)
Ne	22 (45,8)
Rodna masa, grami (medijan, raspon)	3570 (1260 – 4480)
Apgar ocjena, (medijan, raspon)	10 (6-10)
Gestacijska dob, n (%)	N=42
Termin	31 (73,8)
Prije termina	8 (19)
Poslije termina	3 (7,2)
Uredan novorođenački period, n (%)	N=48
Da	37 (77,1)
Hiperebilirubinemija	7 (14,6)
Infekcija	4 (8,3)
Druga bolest u ranoj anamnezi, n (%)	N=50
Ne	38 (76)
Da	12 (24)
Druga bolest, n (%)	N=12
Opstruktivni bronhitis	4 (33,4)
Distoni hipotoni sindrom	2 (16,8)
Akutna mijeloična leukemija	1 (8,3)
Alergija na proteine kravljeg mlijeka	1 (8,3)
Razvojna displazija kukova	1 (8,3)
Kardiomiopatija	1 (8,3)
Westov sindrom	1 (8,3)
Klippel feilov sindrom	1 (8,3)
Redovito cijepljenje, n (%)	N=34
Da	18 (53)
Ne	16 (47)

4.2. Razvojni miljokazi djece s poremećajem iz spektra autizma

Motorički razvoj djece s ASD-om – medijan početka sjedenja je 7 mjeseci, dok je medijan početka samostalnog hodanja 13 mjeseci. Razvoj govora djece s ASD-om – medijan prve riječi je 12 mjeseci, medijan prve rečenice je 4,5 godine, dok kod troje djece nije došlo do razvoja govora. Medijan uspostave kontrole sfinktera je 4,5 godine (Tablica 2).

Vrtić pohađa 17 djece, a školu pohađa 27 djece. Najčešći oblik pohađanja vrtića/škole je redoviti program uz asistenta (42,1%), a slijedi ga centar za autizam (18,5%) (Tablica 2).

Tablica 2. Razvojni miljokazi djece s poremećajem iz spektra autizma

Karakteristika	Dob javljanja
Dojenje , mjeseci (medijan, raspon)	8 (0,5 – 18)
Samostalno sjedenje , mjeseci (medijan, raspon)	7 (4 – 12)
Samostalno hodanje , mjeseci (medijan, raspon)	13 (10 – 36)
Prve riječi , mjeseci (medijan, raspon)	12 (7 -)
Rečenica , godine (medijan, raspon)	4,5 (3 -)
Kontrola sfinktera , godine (medijan, raspon)	4,5 (3 -)
Pohađa vrtić , n (%)	N=17
Da	13 (76,5)
Ne	4 (23,5)
Pohađa školu , n (%)	N=27
Da	26 (96,3)
Ne	1 (3,7)
Oblik pohađa vrtića/školovanja , n (%)	N=38
Redovna škola uz asistenta	16 (42,1)
Centar za autizam	7 (18,5)
Redovna škola uz prilagođeni program	4 (10,5)
Posebna skupina u školi	4 (10,5)
Vrtić	3 (7,9)
Redovna škola	3 (7,9)
Kod kuće	1 (2,6)

4.3. Simptomi djece s poremećajem iz spektra autizma

Dob pojave prvih simptoma najčešće je 18 mjeseci, a prvi simptomi su pretežno zastoj razvoja govora (62%). Poremećaj u komunikaciji se nalazio u svih 58 ispitanika (100%), dok je poremećaj ponašanja bio prisutan u njih 50 (86%). Najčešće navedeni simptomi su psihomotorni nemir/hiperaktivnost (70,7%), stereotipije (70,7%) i kontakt neprimjeren dobi (68,9%). Slijede ih smanjena pozornost i pažnja (63,8%), poremećaji kretnje (51,7%) i agresivnost (43,1%). Poremećaj senzorne integracije je imalo 18/58 djece (31%), a isti broj djece se nije odazivao na poziv imenom. Samostalno u osnovnim aktivnostima je 5/58 (8,6%) djece s poremećajem iz spektra autizma (Tablica 3).

Tablica 3. Simptomi djece s poremećajem iz spektra autizma

Značajka	Udio djece
Dob prvih simptoma , mjeseci (medijan, raspon)	18 (2-42)
Prvi simptomi , n (%)	N=40
Odsustvo socijalne interakcije	15 (37,5)
Zastoj razvoja govora	25 (62,5)
Poremećaj u komunikaciji , n/N (%)	58/58 (100)
Poremećaj ponašanja , n/N (%)	50/58 (86,2)
Agresivnost , n/N (%)	25/58 (43,1)
Psihomotorni nemir/hiperaktivnost , n/N (%)	41/58 (70,7)
Manirizmi , n/N (%)	14/58 (24,1)
Stereotipije , n/N (%)	41/58 (70,7)
Fiksiranost , n/N (%)	20/58 (34,5)
Kontakt neprimjeren dobi , n/N (%)	40/58 (68,9)
Ne uspostavlja se kontakt očima , n/N (%)	4/58 (6,8)
Izražavanje u 3. licu , n/N (%)	3/58 (5,2)
Eholalija , n/N (%)	17/58 (29,3)
Poremećaj pažnje i koncentracije , n/N (%)	37/58 (63,8)
Poremećaj motorike i kretnje , n/N (%)	30/58 (51,7)
Ne odaziva se na poziv imenom , n/N (%)	18/58 (31)
Poremećaj senzorne integracije , n/N (%)	18/58 (31)
Nesuradljivost , n/N (%)	14/58 (24,1)
Samostalnost u osnovnim aktivnostima , n/N (%)	5/58 (8,6)

4.4. Komorbiditeti djece s poremećajem iz spektra autizma

Epilepsija se javlja u 14/50 djece s poremećajem iz spektra autizma (28%), a u sličnom postotku se javljaju i psihijatrijski poremećaji (26,5%). Najčešći tip psihijatrijskog poremećaja je mentalna retardacija. U većem postotku javljaju se poremećaji spavanja (37,9%) i poremećaji prehrane (52,9%). Najčešći tip poremećaja prehrane je izbirljivost u prehrani (81,5%). Intelektualni deficit se nalazi u 17/26 djece s poremećajem iz spektra autizma (65,4%). Ostali komorbiditeti viđeni su u 17 ispitanika i spadaju uglavnom u skupine nefroloških (29,4%), hematoloških (23,5%) i endokrinoloških (17,6%) pedijatrijskih grana. Poremećaji vida javljaju se u 11/58 djece s poremećajima iz spektra autizma (19%) (Tablica 4).

Tablica 4. Komorbiditeti djece s poremećajem iz spektra autizma

Značajka	Udio djece
Epilepsija, n (%)	N=50
Da	14 (28)
Ne	36 (72)
Psihijatrijski poremećaj, n (%)	N=49
Da	13 (26,5)
Ne	36 (73,5)
Tip psihijatrijskog poremećaja, n (%)	N=12
Mentalna retardacija	7 (58,3)
Poremećaj pažnje i hiperaktivnost (ADHD)	2 (16,7)
Anksioznost	2 (16,7)
Psihotični poremećaj	1 (8,3)
Poremećaj spavanja, n (%)	N=58
Da	22 (37,9)
Ne	36 (62,1)
Poremećaj prehrane, n (%)	N=51
Da	27 (52,9)
Ne	24 (47,1)
Tip poremećaja prehrane, n (%)	N=27
Izbirljivost u prehrani	22 (81,5)
Pojačan apetit	2 (7,4)
Oslabljen apetit	2 (7,4)
Opstrukcija jednjaka	1 (3,7)
Intelektualni deficit, n (%)	N=26
Da	17 (65,4)
Ne	9 (34,6)
Drugi komorbiditet, n (%)	N=17
Nefrološki	5 (29,4)
Hematološki	4 (23,5)
Endokrinološki	3 (17,6)
Gastroenterološki	1 (5,9)
Neurološki	1 (5,9)
Pulmološki	1 (5,9)
Reumatološki	1 (5,9)
Kardiološki	1 (5,9)
Poremećaj vida, n (%)	N=58
Da	11 (19)
Ne	47 (81)

4.5. Obrada i liječenje djece s poremećajem iz spektra autizma

Obrada djece s ASD-om je započela najčešće u 24. mjesecu, dok je medijan postavljanja dijagnoze 39. mjesec. Metabolička obrada je učinjena kod 23/49 (46,9%), a kod 19/49 (38,8%) pacijenata je učinjena genetska obrada. Navedena genetska obrada je bila pozitivna u 53% djece. Kod 37/49 (75,5%) djece s ASD-om snimljena je slikovna pretraga koja je prikazivala promjene u 6/37 djece (16,2%). Sva djeca imala su EEG nalaz, koji je bio epileptiformno promijenjen u 32/58 (55,2%) djece s ASD-om (Tablica 5).

Farmakoterapija je korištena u 49 djece, a 11 djece je imalo dvostruku terapiju. Najčešće upotrebljavana terapija je risperidon (25%), a slijede ga valproat (11,7%) i klonazepam (10%). Melatonin je koristilo 6 djece (10%). Razvojnu intervenciju je koristilo 44/49 djece sa poremećajem iz spektra autizma (89,8%). Najčešća dob početka razvojne intervencije je razdoblje od 3 godine. Najčešće su u razvojnu intervenciju bili uključeni edukacijski rehabilitator (100%) i logoped (100%). Najmanje je bila uključena radna terapija (31,8%) (Tablica 5).

Tablica 5. Obrada i liječenje djece s poremećajem iz spektra autizma

Značajka	
Početak obrade, mjeseci (medijan, raspon)	24 (6-60)
Dob postavljanja dijagnoze, mjeseci (medijan, raspon)	39 (6-60)
Metabolička obrada, n (%)	N=49
Da	23 (46,9)
Ne	26 (53,1)
Genetska obrada, n (%)	N=49
Da	19 (38,8)
Ne	30 (61,2)
Pozitivna genetska obrada, n (%)	10/19 (52,6)
Slikovna pretraga, n (%)	N=49
Da	37 (75,5)
Ne	12 (24,5)
Promijenjena slikovna obrada, n (%)	6/37 (16,2)
Elektroencefalogram (EEG), n (%)	N=58
Da	58 (100)
Ne	
Epileptiformno promijenjen EEG, n (%)	32/58 (55,2)
Farmakoterapija, n (%)	N=49
Da	32 (65,3)
Ne	17 (34,7)
Tip farmakoterapije, n (%)	N=60
Risperidon	15 (25)
Valproat	7 (11,7)
Klonazepam	6 (10)
Melatonin	6 (10)
Aripiprazol	5 (8)
Diazepam	5 (8,3)
Ostali antipsihotici	5 (8,3)
Lamotrigin	4 (6,8)
Okskarbazepin	4 (6,8)
Topiramet	2 (3,3)
Baklofen	1 (1,8)
Razvojne intervencije, n (%)	N=49
Da	44 (89,8)
Ne	5 (10,2)
Početak intervencije, godine (medijan, raspon)	3 (1-5)
Tip razvojne intervencije, n (%)	N=44
Edukacijski rehabilitator	44/44 (100)
Logoped	44/44 (100)
Psiholog	37/44 (84,1)
Senzorna integracija	15/44 (34)
Radna terapija	14/44 (31,8)

4.6. Usporedba pacijenata s ASD-om s obzirom na spol

Statističkom analizom podataka nismo dokazali razlike u vremenu primjećivanja prvog simptoma, dobi kod postavljanja dijagnoze i dobi početka obrade s obzirom na spol. Međutim, postoji statistički značajna razlika u prisutnosti pojedinih simptoma ASD-a s obzirom na spol. Kod muškog spola se češće javljaju stereotipije (77,8% prema 46,2%; $P = 0,030$) dok se kod ženskog spola učestalije javlja eholalija (61,5% prema 20%, $P = 0,04$). Gotovo trećina muške djece s ASD-om ima psihijatrijski poremećaj (28,9%), dok niti jedan nismo zabilježili kod ženske djece, $P = 0,028$. Kod ženske djece s ASD-om se značajno češće javlja poremećaj senzorne integracije (53,8% prema 24,4%; $P = 0,044$) (Tablica 6).

Tablica 6. Usporedba pacijenata s ASD-om s obzirom na spol

Čimbenik	Spol		<i>P</i>
	Muško N=45	Žensko N=13	
Prvi simptom , medijan (standardna devijacija)	18,6 (8,4)	16,6 (8,3)	0,577*
Početak obrade , medijan (standardna devijacija)	30,1 (14,2)	22 (15,1)	0,40*
Dob postavljanja dijagnoze , medijan (standardna devijacija)	43,2 (12,2)	30 (15,9)	0,154*
Poremećaj ponašanja , n (%)	39 (86,7)	11 (84,6)	0,850†
Agresivnost , n (%)	18 (40)	7 (53,8)	0,375†
Nemir , n (%)	31 (68,9)	11 (84,6)	0,264†
Manirizmi , n (%)	10 (22,2)	4 (30,8)	0,526†
Stereotipije , n (%)	35 (77,8)	6 (46,2)	0,030†
Fiksiranost , n (%)	13 (28,9)	7 (53,8)	0,095†
Kontakta neprimjeren dobi , n (%)	26 (57,8)	11 (84,6)	0,076†
Eholalija , n (%)	9 (20)	8 (61,5)	0,04†
Poremećaj pažnje i koncentracije , n (%)	27 (60)	9 (69,2)	0,546†
Poremećaj motorike i kretnje , n (%)	24 (53,3)	6 (46,2)	0,800†
Poremećaj senzorne integracije , n (%)	11 (24,4)	7 (53,8)	0,044†
Nesuradljivost , n (%)	38 (84,4)	6 (46,2)	0,04†
Samostalnost u osnovnim aktivnostima , n (%)	3 (6,7)	2 (15,4)	0,324†
Epilepsija , n (%)	12 (26,7)	2 (15,4)	0,40†
Psihijatrijski poremećaj , n (%)	13 (28,9)	0	0,028†
Poremećaj spavanja , n (%)	16 (35,6)	6 (46,2)	0,488†
Poremećaj prehrane , n (%)	23 (5,1)	4 (30,8)	0,195†
Intelektualni deficit , n (%)	12 (26,7)	5 (38,5)	0,696†
Pozitivna genetska obrada , n (%)	7 (15,6)	3 (23,1)	0,57†
Epileptiformno promijenjen EEG , n (%)	24 (53,3)	8 (61,5)	0,60†
Farmakoterapija , n (%)	25 (55,6)	7 (53,8)	0,913†

* Studentov t-test

† hi-kvadrat test

4.7. Usporedba pacijenata s ASD-om s obzirom na prisustvo epilepsije i EEG promjena

U skupini pacijenata s ASD-om i epilepsijom statistički su učestaliji poremećaji kretnje (71,4% prema 48,8%, $P=0,04$) i intelektualni deficit (47,1% prema 12,5%, $P=0,009$) u odnosu na skupinu pacijenata s ASD-a bez epilepsije, dok je fiksiranost u smanjenom postotku u skupini s epilepsijom (14,3% prema 46,3%, $P=0,04$) u odnosu na skupinu bez epilepsije (Tablica 7).

Skupina djece s ASD-om bez epilepsije je podijeljena u dvije skupine na temelju promijenjenog ili urednog EEG nalaza. U skupini s promijenjenim EEG-om su učestaliji psihomotorni nemir (82,4% prema 54,2%, $P=0,024$), manirizmi (47,1% prema 8,3%, $P=0,08$) i intelektualni deficit (47,1% prema 12,5%, $P=0,009$). Fiksiranost je bila smanjena u skupini s promijenjenim EEG-om (35,3% prema 54,2%, $P=0,025$) u odnosu na skupinu s urednim EEG-om (Tablica 7).

Tablica 7. Usporedba pacijenata s ASD-om s obzirom na prisustvo epilepsije i EEG promjena

Čimbenik	ASD s epilepsijom N = 14	ASD bez epilepsije N=41		<i>P</i> *	
		Promijenjen EEG N=17	Uredan EEG N=24		
Agresivnost, n (%)	7 (50)	11 (64,7)	7 (29,2)	0,087	0,983
Nemir, n (%)	12 (85,7)	14 (82,4)	13 (54,2)	0,024	0,201
Manirizmi, n (%)	3 (21,4)	8 (47,1)	2 (8,3)	0,08	0,786
Stereotipije, n (%)	10 (71,4)	11 (64,7)	18 (75)	0,268	0,693
Fiksiranost, n (%)	2 (14,3)	6 (35,3)	13 (54,2)	0,025	0,04
Kontakt neprimjeren dobi, n (%)	10 (71,4)	13 (76,5)	14 (58,3)	0,384	0,495
Eholalija, n (%)	3 (21,4)	4 (23,5)	10 (41,7)	0,424	0,457
Poremećaj pažnje i koncentracije, n (%)	9 (64,3)	12 (70,6)	14 (58,3)	0,536	0,844
Poremećaj motorike i kretnje, n (%)	10 (71,4)	9 (52,9)	11 (45,8)	0,151	0,04
Poremećaj osjetne integracije, n (%)	3 (21,4)	6 (35,3)	9 (37,5)	0,270	0,372
Samostalnost u osnovnim aktivnostima, n (%)	2 (14,3)	0	3 (12,5)	0,475	0,386
Psihijatrijski poremećaj, n (%)	4 (28,6)	2 (11,8)	6 (25)	0,913	0,526
Poremećaj spavanja, n (%)	6 (42,9)	6 (35,3)	10 (41,7)	0,940	0,633
Poremećaj prehrane, n (%)	7 (50)	10 (58,8)	12 (50)	0,1	0,766
Intelektualni deficit, n (%)	6 (42,9)	8 (47,1)	3 (12,5)	0,009	0,04
Pozitivna genetska obrada, n (%)	4 (28,6)	2 (11,8)	2 (8,3)	0,736	0,773

* hi-kvadrat test

5. RASPRAVA

Rezultati ove studije daju nam uvid u epidemiološke podatke, kao i statističke podatke poremećaja iz skupine ASD-a čije se praćenje i liječenje provodilo u tercijalnom medicinskom centru u Republici Hrvatskoj.

U Izvješću o osobama s invaliditetom objavljenim od strane HZJZ-a zabilježeni broj djece s poremećajima iz spektra autizma u Splitsko-dalmatinskoj županiji je 486 (15). U našem radu smo obuhvatili sveukupno 58 djece koji su se pratili u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u posljednje 3 godine, što znači da je trogodišnji omjer bolnički opservirane i neopservirane djece s poremećajima iz spektra autizma 1:8,4. Omjer između muške i ženske djece u našem istraživanju je 3,5:1 i odgovora svjetskoj literaturi (10,12). Prosječna dob majke i oca pri porodu nije izrazito visoka i indicira mišljenje kako starija roditeljska dob nije presudni etiološki faktor za razvoj ASD-a. U opširnom istraživanju Idring i sur. uočeni su slični medijani dobi roditelja pri porodu (30). Velika većina djece u našem istraživanju je imala uredan novorođenački period, bez drugih bolesti u ranoj anamnezi. U medijanu su rođeni u drugom porodu i velikom većinom prirodnim porodom, što nam daje uvid u to kako ne postoji neki od specifičnih incidenata, često navođenih u literaturi, koji su povezani s razvojem ASD-a. Međutim, polovica praćene djece je imalo u anamnezi zabilježenu određenu patologiju za vrijeme trudnoće što nam implicira kako je djetetu s kasnijim razvojem kliničke slike ASD-a kritičan upravo period trudnoće u kojem određeni događaj neće dovesti novorođenče u životnu opasnost (u prilog tome govori rodna masa i Apgar ocjena koji su bez odstupanja), ali će moguće djelovati poticajno na mehanizam koji može potaknuti ometen rani neurofiziološki razvoj djeteta. Približno pola naše djece nije redovito cijepljeno što bi moglo biti uzrokovano strahom roditelja, potaknutim od strane medija, od utjecaja cjepiva i njegovih sastojaka na razvoj ASD-a, što nije znanstveno dokazano (91). Moguće je i kako roditelji nisu sigurni u primjenu cjepiva jer čekaju daljnje dijagnostičke pretrage i isključenje sindroma organske podloge koji ometaju razvoj imuniteta djeteta.

U usporedbi s literaturom, razvojni miljokazi naših ispitanika u kontekstu dobi početka sjedenja, prvih riječi i početka hodanja pokazuju normalno očekivano vrijeme pojave dok dob prve rečenice i dob uspostave kontrole sfinktera pokazuju kasniji razvoj (92). To ukazuje na promjenu funkcije mozga koja se počela očitavati od kraja prve godine i dovela je do kasnijeg razvoja navedenih funkcija. Kasniji razvoj funkcije sfinktera ukazuje na opće probleme razvoja mozga i živčanog sustava, radije nego lokalizirane promjene. Zabilježeni podatci o uključenju djece u obrazovni sustav pozitivno impliciraju na velik udio djece s poremećajem iz spektra autizma koji su obuhvaćeni određenim programom obrazovanja, gdje im se pruža rana razvojna

podrška. Nedostajalo je podataka potrebnih za ocjenu kvalitete školovanja i djetetovog odgovora na njega.

Pojava prvih simptoma javila bi se obično u 18. mjesecu što odgovara stručnoj literaturi (6,72,93). Primjetni prvi simptomi pretežno su opisani kao zastoj razvoja govora što bi moglo biti objašnjeno primjetnošću tog simptoma od strane roditelja i okoline. Vrlo mali postotak pregledane djece je bio samostalan u osnovnim životnim aktivnostima, kad se tome nadoda visoka učestalost agresivnosti u te djece, zaista razmatramo kako u našoj regionalnoj populaciji nisu rijetki teži oblici poremećaja iz spektra autizma. Sva djeca imaju za ASD tipične deficite komunikacije i poremećaje ponašanja. Analizom opisanih simptoma i oblika ponašanja primjetno je kako djeca ispunjavaju većinu simptoma opisanih relevantnim kriterijima za dijagnozu (6,72), te su ubrojivi pod „kišobran“ ASD-a. Teška simptomatologija mogla bi biti uvjet skupine za istraživanje u budućnosti s neinvazivnim slikovnim metodama zbog potencijalno većeg kontrasta dobivenih rezultata u odnosu na kontrolnu skupinu. Zanimljivo je kako odazivanje na ime nije oštećeno u dvije trećine pacijenata. Rijetko je bio prisutan i potpuni nedostatak kontakta očima što govori u prilog očuvanih regija za vidnu i govornu integraciju vanjskih podražaja, što je zanimljivo primijetiti ukoliko uzmemo za pretpostavku kako većina djece u našem istraživanju imaju oblik teškog nefunkcionalnog ASD-a zbog težine navedenih simptoma. Visok udio, prisutan u polovici djece, poremećaja motorike i kretnje, mogao bi ukazivati na oštećenja u regijama mozga ili nedovoljnu integraciju djeteta u društveno funkcionalne radne aktivnosti. Skupno gledano, opisani simptomi nisu u svakog pojedinca jednaki, ali postoji grupna poveznica u simptomima kontakta smanjenog za dob, stereotipijama, psihomotornom nemiru i smanjenoj združenoj pažnji. To govori u prilog heterogenosti i sličnostima poremećaja iz spektra autizma.

Komorbidity u vidu epilepsije i psihijatrijskih poremećaja ima trećina naših pacijenata, što odgovara navodima iz svjetske literature (85,90). Kao najčešći oblik psihijatrijskog komorbiditeta u našem se istraživanju pokazala mentalna retardacija što bi moglo biti objašnjeno stupnjem težine disfunkcije ASD-a i težim diferencijalnim dijagnostičiranjem blažih psihijatrijskih poremećaja. Velik broj djece je imao u anamnezama navedene poremećaje prehrane i poremećaje spavanja što upućuje na općenitu nesuradljivost takve djece i potrebu za stalnom skrbi. Najčešće je od tipova poremećaja prehrane navedena intolerancija hrane što ide u prilog poremećaju taktilne i okusne osjetne integracije koja je česta u sklopu ASD-a. Intelaktualni deficit se nalazi u 60% djece, što je dvostruko više u odnosu na svjetsku literaturu (6,7). Uočeni su komorbiditeti iz skupina bolesti koje pripadaju nefrološkim, hematološkim i

endokrinološkim pedijatrijskim granama. To bi moglo ukazivati na metaboličku podlogu samih poremećaja iz spektra autizma (8).

Razdoblje od prvih simptoma do početka obrade i postavljanja dijagnoze ASD-a nije vremenski izrazito udaljeno. Genetska obrada nije napravljena u velikom postotku, iako relativno često pokazuje pozitivne rezultate. Razlog tome mogla bi biti cijena precizne genetske obrade koja zahtjeva suglasnost roditelja. Pozitivni rezultati genetskih pretraga slični su navodima iz istraživanja Rylaarsdama i sur. (23). Slikovne pretrage nisu često pokazivale anatomske promjene u mozgu. S druge strane, EEG je pokazivao promjene u polovice naših pacijenata. Taj podatak se poklapa s navodima iz radova Precenzana i sur. i Santaronea i sur. što ukazuje na porast EEG promjena u djece s ASD-om u odnosu na opću populaciju (78,79). Uzrok povećanoj incidenciji EEG promjena i epilepsije u našoj istraživanoj skupini mogla bi biti činjenica kako su to djeca koja su dospjela u bolnicu tercijalnog tipa što bi moglo filtrirati djecu s težom simptomatologijom. Međutim, ta djeca su dolazila i na kontrolne preglede zbog poremećaja iz skupine autizma *per se* pa se i prethodno mišljenje mora uzeti s oprezom te prihvatiti povećanu incidenciju EEG promjena i epilepsije kao moguću posljedicu promijenjene moždane funkcije u podlozi. Velik broj EEG promjena, a mali broj strukturnih promjena na slikovnim pretragama ukazuju na funkcionalnu prirodu uzročnog mehanizma koji se klinički očituje simptomatologijom poremećaja iz spektra autizma. Velik broj djece ima propisanu farmakoterapiju, najčešće antipsihotike i antiepileptike. To se poklapa s navodima iz radova sa sličnom temom (14,85). Upitan je sam benefit antipsihotika u ASD-u i sigurno bi daljnja istraživanja mogla biti usmjerena na tu temu. Velika većina djece koristila je razvojnu podršku koja je započela ubrzo nakon postavljanja dijagnoze. Kvaliteta i učestalost vremenski aktivne razvojne podrške mogla bi se razmatrati u daljnjim radovima.

Uspoređujući podatke između spolova utvrdili smo statistički značajnu veću prisutnost psihijatrijskih komorbiditeta u muške djece što se uočilo i u radu Schucka i sur. (94), implicirajući kako je razlog veće pojavnosti ASD-a u muškom spolu „kalup“ kriterija za spolno tipičnu simptomatologiju (12). Uz to, većina restriktivnih repetitivnih ponašanja, interesa i aktivnosti se mogu vidjeti u psihijatrijskim bolestima (56), a statistički smo dokazali kako se stereotipije nalaze pretežno u muškom spolu. S druge strane, u slici ASD-a ženskog spola su učestalije eholalija i poremećaj senzorne integracije. Navedena varijacija simptomatologije u kontekstu faktora kao što je spol djeteta mogla biti uzrokovana obrascem moždanih puteva kao i simptomatologijom pojedinog spola koja maskira ostale simptome tipične za ASD.

Statističkom analizom prisustva epilepsije i EEG promjena u skupinama ASD-a, ustanovili smo kako se statistički značajno povećanje učestalosti simptoma psihomotornog nemira i manirizmi očituje kad usporedimo skupine ASD-a bez epilepsije u odnosu na prisustvo EEG promjena dok se pri usporedbi skupina ASD-a s i bez epilepsije ne primijeti. Navedeno nam daje uvid kako simptomi epilepsije mogu biti prikriveni simptomima ASD-a te otežavati postavljanje dijagnoze i postavlja upit treba li pacijente s EEG promjenama bez epilepsije i dijagnozom ASD-a liječiti antiepilepticima (95). Fiksiranost pojedinim interesima ili predmetima česta je u autizmu i objašnjavana je „slobodnim“ vremenom koja djeca s ASD-om imaju zbog manjka socijalizacije te posljedičnoj mogućnosti usmjeravanja pažnje na pojedine predmete, interese i rutine na koje se opća populacija ne usmjerava u tolikoj mjeri, i za tu pažnju se u literaturi tvrdi kako nije združena (72). Utvrdili smo kako je fiksiranost smanjena u skupini ASD-a s epilepsijom, kao i u skupini s EEG promjenama bez epilepsije. Slično tome, intelektualna disfunkcija je učestalija u epilepsiji s ASD-om kao i u skupini s EEG promjenama bez epilepsije. Navedeno implicira kako su abnormalnosti u EEG-u preslika poremećene kognitivne funkcije, koja se dodatno poremeti kod klinički očite epilepsije. Prisustvo epilepsije povezano je s težom kliničkom slikom ASD-a i mehanizmi u podlozi epilepsije mogli bi imati utjecaj na razvoj ASD-a. U prilog povezanosti s težom kliničkom slikom, poremećaji kretnje su učestaliji u skupini s epilepsijom, dok EEG promjene u skupinama bez epilepsije nisu imale utjecaja.

Ograničenja ove studije proizlaze iz retrospektivnog ustroja istraživanja i malog broja ispitanika. Za bolju vjerodostojnost u budućnosti bi se trebala provoditi randomizirana klinička ispitivanja kao i istraživanja na većoj populaciji poremećaja iz spektra autizma.

6. ZAKLJUČCI

1. Patologija trudnoće bila je prisutna u 50% djece s ASD-om.
2. Prvi simptomi ASD-a se javljaju najučestalije u 18. mjesecu života, najčešće u obliku zastoja razvoja govora.
3. Najčešći komorbiditeti kod djece s ASD-om su poremećaj prehrane i poremećaj spavanja, dok su rjeđi epilepsija i psihijatrijski poremećaji.
4. Promijenjeni nalazi EEG-a u sklopu ASD-a učestaliji su od nalaza strukturnih promjena na MR slikovnim pretragama, a genetska pretraga je pozitivna u polovici testiranih slučajeva.
5. Farmakoterapiju prima 65% djece s ASD-om, najčešće u obliku antipsihotika i antiepileptika.
6. Djeca s ASD-om su u velikoj mjeri rano uključena u ranu razvojnu podršku te u posebni program obrazovanja.
7. U muške djece s ASD-om su statistički značajno učestalije stereotipije i psihijatrijski poremećaji, dok su u ženske djece eholalija i poremećaji senzorne integracije.
8. Djeca s ASD-om i promijenjenim EEG nalazom pokazuju veću učestalost simptoma psihomotornog nemira i manirizma.
9. Epilepsija je statistički povezana s gorim općim i kognitivnim ishodom ASD-a u vidu intelektualne disfunkcije, smanjene fiksiranosti i poremećaja kretnji.

7. POPIS LITERATURE

1. Augustyn M. Autism spectrum disorder (ASD) in children and adolescents: terminology, epidemiology and pathogenesis. U: Connor RF, urednici. UpToDate. Wolters Kluwer; 2022.
2. Autismwing [Internet]. Dhaka: Autism Wing Ltd; 2023. Different types of autism spectrum disorder [citirano 2. srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://autismwing.com/blog/different-types-of-autism-spectrum-disorders/>
3. Youtube [Internet]. San Bruno: History Scope; 2021. The history of autism [citirano 2. srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.youtube.com/watch?v=Zx62-79XXno>
4. Chown N, Hughes L. History and First Descriptions of Autism: Asperger Versus Kanner Revisited. *J Autism Dev Disord.* 2016;46(6):2270-2272. doi: 10.1007/s10803-016-2746-0.
5. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T i sur. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):5.
6. Poremećaj iz spektra autizma. U: Američka psihijatrijska udruga, urednici. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje. Peto izdanje. Jastebarsko: Naklada Slap, 2014. str. 50-9.
7. Begovac I, Santrić L. Autistični spektar poremećaja. U: Begovac I, urednici. Dječja i adolescentna psihijatrija. Prvo izdanje. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet, 2021. str. 533-50.
8. Al-Beltagi M. Autism medical comorbidities. *World J Clin Pediatr.* 2021;10(3):15-28.
9. Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, Amoakohene E, Bakian AV, Bilder DA i sur. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2020. *MMWR Surveill Summ.* 2023;72(2):1-14.
10. Zeidan J, Fombonne E, Scolah J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S i sur. Global prevalence of autism: a systematic review update. *Autism Res.* 2022;15(5):778-90.
11. Navarro-Pardo E, López-Ramón F, Alonso-Esteban Y, Alcantud-Marín F. Diagnostic tools for autism spectrum disorders by gender: analysis of current status and future lines. *Children (Basel).* 2021;8(4):262.
12. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017;56(6):466-74.

13. Belcher HL, Morein-Zamir S, Stagg SD, Ford RM. Shining a light on a hidden population: social functioning and mental health in women reporting autistic traits But lacking diagnosis. *J Autism Dev Disord.* 2023;53(8):3118-32.
14. Rast JE, Tao S, Schott W, Shea LL, Brodtkin ES, Kerns CM i sur. Psychotropic medication use in children and youth with autism enrolled in medicaid. *J Autism Dev Disord.* 2023. doi: 10.1007/s10803-023-06182-5.
15. Benjak T, Ivanić M, Mijić M, Petreski NT, Radošević M, Šafarić Tićak S i sur. Izvješće o osobama sa invaliditetom u Republici Hrvatskoj, HZJZ. 2023.
16. Ministarstvo demografije i useljništva [Internet]. Zagreb: Ministarstvo demografije i useljništva;2020. Obilježavanje trinaestog po redu Svjetskog dana svjesnosti o autizmu [citirano 2. lipnja 2024]. Dostupno na: <https://mdu.gov.hr/vijesti-4693/obiljezavanje-trinaestog-po-redu-svjetskog-dana-svjesnosti-o-autizmu/5466>
17. Kelly B, Williams S, Collins S, Mushtaq F, Mon-Williams M, Wright B i sur. The association between socioeconomic status and autism diagnosis in the United Kingdom for children aged 5-8 years of age: Findings from the born in bradford cohort. *Autism.* 2019;23(1):131-40.
18. Ali H, Rahman H, Lee LC, Khan NZ, Wu LS, Mehra S i sur. Autism spectrum disorder in a rural community in Bangladesh: a mid-childhood assessment. *Autism Res.* 2022;15(2):328-39.
19. CDC [Internet]. Atlanta: CDC; 2023. Spotlight on a new pattern in racial and ethnic differences emerges in autism spectrum disorder (ASD) identification among the 8-year-old children [citirano 2.6. 2024]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/addm-community-report/spotlight-on-racial-ethnic-differences.html>
20. Pham HH, Sandberg N, Trinkl J, Thayer J. racial and ethnic differences in rates and age of diagnosis of autism spectrum disorder. *JAMA Netw Open.* 2022;5(10).
21. TACA The autism community in action [Internet]. Irvine: TACA; 2023. Autism prevalence is now 1 in 36, signifying the 22% increase in prevalence rates reported by CDC in 2021. [citirano 18.4.2024.]. Dostupno na: <https://tacanow.org/press-release/autism-prevalence-is-now-1-in-36/>
22. Sauer AK, Stanton JE, Hans S, Grabrucker AM. Autism spectrum disorders: etiology and pathology. U: Grabrucker AM, urednici. *Autism Spectrum Disorders* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021.
23. Rylaarsdam L, Guemez-Gamboa A. Genetic causes and modifiers of autism spectrum disorder. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:385.

24. Bajaj S, Patel V, Pandya M, Dhama D, Patel D, Sheth J i sur. Comparative yield of molecular diagnostic algorithms for autism spectrum disorder diagnosis in India: evidence supporting whole exome sequencing as first tier test. *BMC Neurol.* 2023;23(1):292.
25. Alotibi RS, Sannan NS, AlEissa M, Aldriwesh MG, Al Tuwaijri A, Akiel MA i sur. The diagnostic yield of CGH and WES in neurodevelopmental disorders. *Front Pediatr.* 2023;11:1133789.
26. Eshraghi AA, Liu G, Kay SS, Eshraghi RS, Mittal J, Moshiree B i sur. Epigenetics and autism spectrum disorder: is there a correlation? *Front Cell Neurosci.* 2018;12:78.
27. Choi CS, Gonzales EL, Kim KC, Yang SM, Kim JW, Mabunga DF i sur. The transgenerational inheritance of autism-like phenotypes in mice exposed to valproic acid during pregnancy. *Sci Rep.* 2016;6:36250.
28. Al-Kafaji G, Jahrami HA, Alwehaidah MS, Alshammari Y, Husni M i sur. Mitochondrial DNA copy number in autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry.* 2023;14:1196035.
29. Nguyen RL, Medvedeva YV, Ayyagari TE, Schmunk G, Gargus JJ. Intracellular calcium dysregulation in autism spectrum disorder: an analysis of converging organelle signaling pathways. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2018 Nov;1865(11 Pt B):1718-32.
30. Idring S, Magnusson C, Lundberg M, Ek M, Rai D, Svensson AC i sur. Parental age and the risk of autism spectrum disorders: findings from a Swedish population-based cohort. *Int J Epidemiol.* 2014;43(1):107-15.
31. Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Mol Psychiatry.* 2011;16(12):1203-12.
32. Velez MP, Dayan N, Shellenberger J, Pudwell J, Kapoor D, Vigod SN i sur. Infertility and risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Netw Open.* 2023;6(11):e2343954.
33. Villamor E, Susser ES, Cnattingius S. Defective placentation syndromes and autism spectrum disorder in the offspring: population-based cohort and sibling-controlled studies. *Eur J Epidemiol.* 2022;37(8):827-36.
34. Keil A, Daniels JL, Forssen U, Hultman C, Cnattingius S, Söderberg KC i sur. Parental autoimmune diseases associated with autism spectrum disorders in offspring. *Epidemiology.* 2010;21(6):805-8.
35. Brynne M, Sjöqvist H, Gardner RM, Lee BK, Dalman C, Karlsson H. Maternal infection during pregnancy and likelihood of autism and intellectual disability in children in Sweden:

- a negative control and sibling comparison cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(10):782-91.
36. Davis E, Fennoy I, Laraque D, Kanem N, Brown G, Mitchell J. Autism and developmental abnormalities in children with perinatal cocaine exposure. *J Natl Med Assoc*. 1992;84(4):315-9.
 37. Singer AB, Aylsworth AS, Cordero C, Croen LA, DiGuseppi C, Fallin MD i sur. Prenatal alcohol exposure in relation to autism spectrum disorder: findings from the study to explore early development (SEED). *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2017;31(6):573-82.
 38. Alamoudi RA, Al-Jabri BA, Alsulami MA, Sabbagh HJ. Prenatal maternal stress and the severity of autism spectrum disorder: a cross-sectional study. *Dev Psychobiol*. 2023;65(2):e22369.
 39. Zhong C, Tessing J, Lee BK, Lyall K. Maternal dietary factors and the risk of autism spectrum disorders: a systematic review of existing evidence. *Autism Res*. 2020;13(10):1634-58.
 40. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH i sur. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 201;309(16):1696-703.
 41. Zhang T, Sidorchuk A, Sevilla-Cermeño L, Vilaplana-Pérez A, Chang Z, Larsson H i sur. Association of cesarean delivery with risk of neurodevelopmental and psychiatric disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8):e1910236.
 42. Al-Zalabani AH, Al-Jabree AH, Zeidan ZA. Is cesarean section delivery associated with autism spectrum disorder? *Neurosciences (Riyadh)*. 2019;24(1):11-5.
 43. Villamor E, Susser ES, Cnattingius S. Defective placentation syndromes and autism spectrum disorder in the offspring: population-based cohort and sibling-controlled studies. *Eur J Epidemiol*. 2022;37(8):827-36.
 44. Liu D, Gao Q, Wang Y, Xiong T. Placental dysfunction: the core mechanism for poor neurodevelopmental outcomes in the offspring of preeclampsia pregnancies. *Placenta*. 2022;126:224-32.
 45. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):203-9.
 46. Madra M, Ringel R, Margolis KG. Gastrointestinal issues and autism spectrum disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2021;44(1):69-81.

47. Kostović I, Jovanov-Milosević N. Subplate zone of the human brain: historical perspective and new concepts. *Coll Antropol.* 2008;32 Suppl 1:3-8.
48. Guang S, Pang N, Deng X, Yang L, He F, Wu L i sur. Synaptopathology involved in autism spectrum disorder. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:470.
49. Johnson MH, Charman T, Pickles A, Jones EJH. Annual research review: anterior modifiers in the emergence of neurodevelopmental disorders (AMEND)-a systems neuroscience approach to common developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry.* 2021;62(5):610-30.
50. Wang Y, Xu L, Fang H, Wang F, Gao T, Zhu Q i sur. Social brain network of children with autism spectrum disorder: characterization of functional connectivity and potential association with stereotyped behavior. *Brain Sci.* 2023;13(2):280.
51. Gai D, Bell D, Carpenter G i sur. Paracentral lobule. *Radiopaedia.org*; DOI: <https://doi.org/10.53347/rID-39075>.
52. Leung MK, Lau WK. Resting-state abnormalities of posterior cingulate in autism spectrum disorder. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2020;173:139-59.
53. Mapelli L, Soda T, D'Angelo E, Prestori F. The cerebellar involvement in autism spectrum disorders: from the social brain to mouse models. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3894.
54. Pierce K, Müller RA, Ambrose J, Allen G, Courchesne E. Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism: evidence from functional MRI. *Brain.* 2001;124(10):2059-73.
55. van Kooten IA, Palmen SJ, von Cappeln P, Steinbusch HW, Korr H, Heinsen H i sur. Neurons in the fusiform gyrus are fewer and smaller in autism. *Brain.* 2008;131(4):987-99.
56. Eissa N, Sadeq A, Sasse A, Sadek B. Role of Neuroinflammation in autism spectrum disorder and the emergence of brain histaminergic system. lessons also for BPSD? *Front Pharmacol.* 2020;11:886.
57. Andrews DS, Lee JK, Harvey DJ, Waizbard-Bartov E, Solomon M, Rogers SJ i sur. A longitudinal study of white matter development in relation to changes in autism severity across early childhood. *Biol Psychiatry.* 2021 Mar 1;89(5):424-32.
58. Hong SJ, Hyung B, Paquola C, Bernhardt BC. The superficial white matter in autism and its role in connectivity anomalies and symptom severity. *Cereb Cortex.* 2019;29(10):4415-25.
59. Chen R, Jiao Y, Herskovits EH. Structural MRI in autism spectrum disorder. *Pediatr Res.* 2011;69(2):63R-8R.

60. Muller CL, Anacker AMJ, Veenstra-VanderWeele J. The serotonin system in autism spectrum disorder: from biomarker to animal models. *Neuroscience*. 2016;321:24-41.
61. Mandic-Maravic V, Grujicic R, Milutinovic L, Munjiza-Jovanovic A, Pejovic-Milovancevic M. Dopamine in autism spectrum disorders-focus on D2/D3 partial agonists and their possible use in treatment. *Front Psychiatry*. 2022;12:787097.
62. Rojas DC. The role of glutamate and its receptors in autism and the use of glutamate receptor antagonists in treatment. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014;121(8):891-905.
63. Zhao H, Mao X, Zhu C, Zou X, Peng F, Yang W i sur. GABAergic system dysfunction in autism spectrum disorders. *Front Cell Dev Biol*. 2022;9:781327.
64. László K, Vörös D, Correia P, Fazekas CL, Török B, Plangár I i sur. Vasopressin as possible treatment option in autism spectrum disorder. *Biomedicines*. 2023;11(10):2603.
65. Kagizman SC, Hocaoglu C. Oxytocin in the treatment of psychiatric disorders. *Medeni Med J*. 2023;38(3):218-31.
66. CDC – Center for disease control and prevention, [Internet]. United States: Department of health and human services; 2022. Sign and symptoms of autism spectrum disorder [citirano 5. svibnja 2024]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/signs.html>
67. Okoye C, Obialo-Ibeawuchi CM, Obajeun OA, Sarwar S, Tawfik C, Waleed MS i sur. Early diagnosis of autism spectrum disorder: a review and analysis of the risks and benefits. *Cureus*. 2023;15(8):e43226.
68. Kanner, L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943; 2, 220.
69. Evans B. How autism became autism: The radical transformation of a central concept of child development in Britain. *Hist Human Sci*. 2013;26(3):3-31.
70. Rinehart NJ, Tonge BJ, Bradshaw JL, Ianssek R, Enticott PG, McGinley J. Gait function in high-functioning autism and Asperger's disorder : evidence for basal-ganglia and cerebellar involvement? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15(5):256-64.
71. Jiang CC, Lin LS, Long S, Ke XY, Fukunaga K, Lu YM. Signalling pathways in autism spectrum disorder: mechanisms and therapeutic implications. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):229.
72. Augustyn M, von Hahn LE. Autism spectrum disorder in children and adolescents: evaluation and diagnosis. U: Connor RF, urednici. UpToDate. Wolters Kluwer; 2022.
73. CRG [Internet]. Indianapolis: CRG. A brief overview of the ADOS-2: an assessment for autism spectrum disorder [citirano 6. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.childrensresourcegroup.com/a-brief-overview-of-the-ados-2-an-assessment-for-autism-spectrum-disorder/>

74. Papa J, Radoš M. Središnji živčani sustav. U: Hebrang A, Klarić-Čustović R, urednici. Radiologija, Treće izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2007. str. 312.
75. Ali MT, ElNakieb Y, Elnakib A, Shalaby A, Mahmoud A, Ghazal M i sur. The role of structure MRI in diagnosing autism. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(1):165.
76. Movsas TZ, Pinto-Martin JA, Whitaker AH, Feldman JF, Lorenz JM, Korzeniewski SJ i sur. Autism spectrum disorder is associated with ventricular enlargement in a low birth weight population. *J Pediatr*. 2013;163(1):73-8.
77. Youtube [Internet]. San Bruno: Jeremy Moeller; 2014. Introduction to EEG [citirano 1. travnja 2024.] Dostupno na: <https://www.youtube.com/watch?v=XMizSSOejg0>
78. Precenzano F, Parisi L, Lanzara V, Vetri L, Operto FF, Pastorino GMG i sur. Electroencephalographic abnormalities in autism spectrum disorder: characteristics and therapeutic implications. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(9):419.
79. Santarone ME, Zambrano S, Zanotta N, Mani E, Minghetti S, Pozzi M i sur. EEG Features in Autism Spectrum Disorder: A Retrospective Analysis in a Cohort of Preschool Children. *Brain Sci*. 2023;13(2):345.
80. Chung KM, Chung E, Lee H. Behavioral interventions for autism spectrum disorder: a brief review and guidelines with a specific focus on applied behavior analysis. *Soa Chongsomyon Chongsin Uihak*. 2024;35(1):29-38.
81. Kennedy MB. Synaptic signaling in learning and memory. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;8(2):a016824.
82. European medicines agency [Internet]. Amsterdam: EMA; 2009. Methylphenidate – referral [citirano 2. srpnja 2024]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/methylphenidate>
83. Regulatory focus [Internet]. Rockville: RAPS; 2016. EMA seeks input on first guidance for autism treatments. [citirano 2. srpnja 2024.] Dostupno na: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2016/3/ema-seeks-input-on-first-guidance-for-autism-treat>
84. Madden JM, Lakoma MD, Lynch FL, Rusinak D, Owen-Smith AA, Coleman KJ i sur. Psychotropic medication use among insured children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2017;47(1):144-54.
85. Besag FM. Epilepsy in patients with autism: links, risks and treatment challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;14:1-10.
86. Canitano R, Palumbi R, Scandurra V. Autism with epilepsy: a neuropsychopharmacology update. *Genes (Basel)*. 2022;13(10):1821.

87. Devnani PA, Hegde AU. Autism and sleep disorders. *J Pediatr Neurosci.* 2015;10(4):304-7.
88. Xavier SD. The relationship between autism spectrum disorder and sleep. *Sleep Sci.* 2021;14(3):193-5.
89. Embrace autism, homepage [Internet]. Mississauga: Engelbrecht N; 2023. Autism and eating disorders [citiran 26. svibnja 2024]. Dostupno na: <https://embrace-autism.com/contact-dr-engelbrecht/>
90. Ribolsi M, Fiori Nastro F, Pelle M, Medici C, Sacchetto S, Lisi G i sur. Recognizing psychosis in autism spectrum disorder. *Front Psychiatry.* 2022;13:768586.
91. Mohammed SA, Rajashekar S, Giri Ravindran S, Kakarla M, Ausaja Gambo M, Yousri Salama M i sur. Does vaccination increase the risk of autism spectrum disorder? *Cureus.* 2022;14(8):e27921.
92. Dumić M, Mardešić D. Rast i razvoj. U: Mardešić D, Barić I, urednici. *Pedijatrija.* 8. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 36-9.
93. Eunice Kennedy Shriver National institute of child health and human development [Internet]. Rockville: National institutes of health; 2017. When do children usually show symptoms of autism? [citirano 22. lipnja 2024]. Dostupno na: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/autism/conditioninfo/symptoms-appear>
94. Schuck RK, Flores RE, Fung LK. Brief Report: Sex/gender differences in symptomology and camouflaging in adults with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2019;49(6):2597-604.
95. Runjić E. Važnost EEG snimanja i mogućnost terapije: Da ili ne?. Simpozij: Poremećaj iz autističnog spektra - mit ili stvarnost. 2024. Centar „MIR“, Rudine.

8. SAŽETAK

Ciljevi: Cilj ovog istraživanja bio je istražiti udio značajnih perinatalnih događaja, pojedinih kliničkih slika, komorbiditeta i terapijskih opcija u djece s poremećajima iz spektra autizma u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split.

Materijali i metode: Provedeno je retrospektivno istraživanje u kojem su ispitanici djeca s poremećajima iz spektra autizma pregledana ili hospitalizirana u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u trogodišnjem razdoblju, od 1. siječnja 2021. do 31. prosinca 2023. godine.

Rezultati: U ovom istraživanju je uočen postotak patologija trudnoće od 50% u djece s ASD-om. Prvi simptomi ASD-a se najčešće primijete u 18. mjesecu života kao zastoj razvoja govora. Najčešći komorbiditeti su poremećaji prehrane (52,9%), poremećaji spavanja (37,9%), epilepsija (28%) i psihijatrijski poremećaji (26,5%). U polovice pacijenata su prisutni promijenjeni nalazi EEG-a, dok su znatno manje prisutne strukturne promjene u sklopu MR nalaza (16,2%). Genetska obrada je bila pozitivna u polovice testiranih pacijenata. Najčešće primjenjivani lijekovi su antipsihotici (43,3%) i antiepileptici (38,6%). Omjer muške i ženske djece s ASD-om je 3,5:1. Statistički značajnije su prisutni eholalija ($P = 0,04$) i poremećaji senzorne integracije ($P = 0,044$) u ženskom spolu, dok u muškom psihijatrijske bolesti ($P = 0,028$) i stereotipije ($P = 0,030$). EEG promjene kod djece s ASD-om, a bez epilepsije statistički su povezane s većom stopom simptoma psihomotornog nemira ($P = 0,024$) i manirizma ($P = 0,08$). Epilepsija je statistički povezana s većim stupnjem intelektualnog deficita ($P = 0,009$), smanjene fiksiranosti ($P = 0,025$) i poremećaja kretnji ($P = 0,04$).

Zaključci: Patologija trudnoće se nalazila u polovice djece s ASD-om. Od dijagnostičkih testova najčešći pozitivni rezultati su u EEG-u i genetičkim pretragama. Djeca s ASD-om koriste od lijekova najčešće antipsihotike i antiepileptike. Vrlo često su rano uključeni u razvojnu podršku. Omjer između muškog i ženskog spola ASD-a je 3,5:1, a razlikuju se po statistički značajno većoj prisutnosti psihijatrijskih poremećaja i stereotipija u muške, i eholalije i poremećaja senzorne integracije u ženske djece. EEG promjene bez epilepsije su povezane s većom učestalosti simptoma psihomotornog nemira i manirizma, dok epilepsija dodatno utječe na gori ishod intelektualne funkcije, smanjenja fiksiranosti i povećanja poremećaja kretnje.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Patients with autism spectrum disorders at the Department of Pediatrics, University Hospital of Split.

Objectives: The aim of this study was to investigate the percentages of significant perinatal events, symptoms, comorbidities and therapeutic options in children with autism spectrum disorders at the Department of Pediatrics, University Hospital of Split.

Materials and methods: A retrospective study was conducted on children with ASD examined or hospitalized at the Department of Pediatrics, University Hospital of Split, from January 1st 2021. to December 31st 2023.

Results: In this study, a percentage of pregnancy pathologies of 50% was observed in children with ASD. Most often, the first symptoms of ASD were seen in the 18th month of life as a delay in speech development. The most common comorbidities in order of frequency are: eating disorders (52.9%), sleep disorders (37.9%), epilepsy (28%) and psychiatric disorders (26.5%). Altered EEG findings are present in half of the patients, while structural changes are significantly less present as part of MR findings (16.2%). Genetic processing was positive in half of the tested patients. The most frequently used drugs are antipsychotics (43.3%) and antiepileptics (38.6%). The ratio of male to female children with ASD is 3.5:1. Echolalia ($P = 0.04$) and disorders of sensory integration ($P = 0.044$) are more significant in females, while psychiatric illness ($P = 0.028$) and stereotypies ($P = 0.030$) are present in males. EEG changes without epilepsy were statistically associated with a higher rate of symptoms of hyperactivity ($P = 0.024$) and mannerism ($P = 0.08$). Epilepsy is associated with a higher degree of intellectual deficit ($P = 0.009$), reduced fixations ($P = 0.025$) and movement disorders ($P = 0.04$).

Conclusions: Pregnancy pathology was found in half of the children with ASD. We also confirmed the hypothesis of frequent comorbidities in ASD. Of the diagnostic tests, the most common positive results are in EEG and genetic tests. Children with ASD mainly use antipsychotics and antiepileptics. Very often they were involved early in development support. The ratio between male and female ASDs is 3.5:1, and they differ in the statistically significant presence of psychiatric disorders and stereotypies in male children, echolalia and sensory integration disorders in female children. EEG changes without epilepsy are associated with a higher frequency of symptoms of hyperactivity and mannerism, while epilepsy affects a worse outcome of intellectual function, a decrease in fixation and an increase in movement disorders.

10. ŽIVOTOPIS