

Vliv novorozenecké žloutenky na vznik autizmu

An Association between Neonatal Jaundice and Autism

Souhrn

Úvod: Autistické spektrum (ASD) zahrnuje vývojová onemocnění mozku charakteristická narušením sociálních interakcí, komunikace a stereotypními vzorci chování a zájmů. Komplexní etiologie autizmu není dosud jednoznačně objasněna. Předpokládá se podíl genetických a negenetických faktorů. Jednou z příčin by mohla být patologická novorozenecká žloutenka (PNI). **Cíl studie:** Hlavním cílem studie bylo zjistit vztah mezi výskytem PNI a vznikem autizmu u donošených a nedonošených novorozenců. **Materiál a metodika:** Retrospektivně jsme zhodnotili soubor 328 dětí s autizmem, které byly v letech 1999–2011 diagnostikovány v Centru pro diagnostiku autizmu na Klinice dětské neurologie (KDN) LF MU a FN Brno. Kontrolním souborem bylo 402 dětí z Pediatrické kliniky (PeK) LF MU a FN Brno. **Výsledky:** U dětí s autizmem byla PNI potvrzena u 17,1 % (49/287) donošených a 29,3 % (12/41) nedonošených dětí. V kontrolní skupině byla PNI zaznamenána v 9,5 % (35/367) donošených a v 45,7 % (16/35) nedonošených novorozenců. Byla zjištěna statisticky významná závislost mezi výskytem PNI a přítomností autizmu u donošených dětí (OR = 1,95; 95% CI 1,23–3,10; p = 0,005), kdežto u nedonošených novorozenců tato souvislost prokázána nebyla (OR = 0,49; 95% CI 0,25–1,33; p = 0,255). **Závěr:** Naše práce zabývající se vztahem PNI a autizmu je první svého druhu v českých podmínkách a věříme, že se stane inspirací pro navazující prospektivní studie.

Abstract

Introduction: Autistic Spectrum Disorders (ASD) include neurodevelopmental disorders characterized by impaired social interaction, communication and stereotyped patterns of behaviour and interests. The aetiology of autism is not fully understood, although both genetic and non-genetic factors are believed to be involved. Pathological neonatal jaundice (PNI) has been considered as a potential cause. **Aim of study:** The main aim of this study was to determine an association between PNI and autism in full-term and preterm infants. **Material and methods:** A retrospective case-control study was performed at the Department of Paediatric Neurology and Department of Paediatric Internal Medicine in Brno. The subjects were 328 patients, who had been diagnosed with ASD between 1999 and 2011. Medical records of 402 gender- and age-matched controls without the diagnosis of autism who were examined at the Department of Paediatric Internal Medicine, were also reviewed. **Results:** The autistic group had noticeable PNI in 17.1% (49/287) full-term infants and 29.3% (12/41) preterm infants. The control group had PNI in 9.5% (35/367) full-term infants and 45.7% (16/35) preterm infants. There was a statistically significant association between neonatal jaundice and autism in full-term infants (OR = 1.95, 95% CI 1.23–3.10, p = 0.005). The association between neonatal jaundice and autism in preterm infants was not confirmed (OR = 0.49; 95% CI 0.25–1.33; p = 0.255). **Conclusion:** The study is the first to describe the association between PNI and autism in the Czech Republic and further studies will be necessary to confirm the results.

H. Ošlejšková¹, K. Kubíčková²,
J. Foglová², P. Hanáková¹,
Z. Makovská¹, T. Pavlík⁴,
Z. Doležel³

¹ Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno, Centrum pro epileptologii a epileptochirurgii LF MU, Brno
² LF MU, Brno

³ Pediatrická klinika LF MU a FN Brno

⁴ Institut biostatistiky a analýz LF MU, Brno



doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.
Klinika dětské neurologie
LF MU a FN Brno
Centrum pro epileptologii
a epileptochirurgii LF MU
Černopolní 9
613 00 Brno
e-mail: hoslej@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 16. 12. 2011

Přijato do tisku: 3. 2. 2012

Klíčová slova

autizmus – patologická novorozenecká žloutenka – fyziologická novorozenecká žloutenka – hyperbilirubinémie

Key words

autism – pathological neonatal jaundice – physiological neonatal jaundice – hyperbilirubinemia

Poděkování

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno).

Bez intenzivní a časově náročné práce studentek 5. ročníku LF MU K. Kubíčkové a J. Foglové a dalších spoluautorů by tato práce vznikala jen obtížně. Děkuji jim za vynaložené úsilí a výbornou spolupráci.

Úvod

Autistické spektrum (Autistic Spectrum Disorders, ASD, nebo také pervazivní vývojové poruchy, PVP) zahrnuje neuropsychiatrická vývojová onemocnění charakteristická narušením sociálních interakcí, komunikace (verbální i neverbální) a repetitivním stereotypním chováním i zájmy [1,2]. Nejedná se o vzácnou poruchu. V recentní práci, která rekapituluje 43 epidemiologických studií publikovaných od roku 1966, je prevalence celého spektra PVP udávána 60–70/10 000 [2,3]. PVP jsou tedy jednou z nejčastějších neurovývojových poruch a představují velký sociální a ekonomický problém, protože ovlivňují kvalitu života nejen daného jedince, ale i celé jeho rodiny. Navíc se bohužel obvykle jedná o celoživotní poruchu, a tak autističtí pacienti vyžadují péči po celý svůj život [4,5].

Evropské mezinárodní klasifikace nemocí MKN-10 řadí do skupiny ASD diagnózy: dětský autismus (DA), atypický autismus (AA), Rettův syndrom, hyperaktivní poruchu sdruženou s mentální retardací a stereotypními pohyby, Aspergerův syndrom (AS), jiné pervazivní vývojové poruchy a pervazivní vývojové poruchy NS [6].

ASD jsou poruchami s extrémně heterogenním klinickým fenotypem a mnohočetnou etiologií. Předpokládán je vliv různých faktorů genetických [7,8] i negenetických, které mohou buď přímo působit na geneticky disponovaný terén nezralého centrálního nervového systému (CNS), nebo negativně ovlivňují epigenetické sítě (environmentální vlivy včetně pre-, peri- i postnatálních rizik, např. vystavení plodu talidomidu, kyselině valproové či virovým infekcím) [9,10]. V některých zahraničních studiích se mezi možnými rizikovými faktory pro vznik autismu objevila i novorozenecká žloutenka (novorozenecký ikterus) [11,12]. Ta se vyvíjí v důsledku dysbalance mezi tvorbou bilirubinu, jeho konjugací v játrech a eliminací z těla novorozence. Novorozenecká žloutenka, nejčastěji se manifestující již v prvním týdnu po narození, se vyskytuje až u 60 % donošených a 80 % nedonošených dětí. Jednou z definic PNI je hladina bilirubinu nad 265 $\mu\text{mol/l}$. Riziko poškození CNS bilirubinem u donošených zdravých novorozenců je nízké. Proto je řadou autorů navrhováno aplikovat fototerapii (FT) při hodnotách převyšujících 350 $\mu\text{mol/l}$. V České republice

je FT indikována při hodnotách sérového bilirubinu nad 320 $\mu\text{mol/l}$ u donošených a nad 260 $\mu\text{mol/l}$ u nedonošených novorozenců [13].

Z etiopatogenetického, terapeutického a prognostického hlediska je třeba rozlišit fyziologickou žloutenku od patologické (patologická novorozenecká žloutenka PNI), která se vyskytuje přibližně u 6–10 % donošených novorozenců [14]. Přitom obávaná je především ta žloutenka, kde převažuje volný/nekonjugovaný bilirubin. Ten snadno přechází přes hematoencefalickou bariéru a může vést k poškození jader mozkového kmene, bazálních ganglií, hipokampu a cerebella, tedy struktur angažovaných v patogenezi autizmů [15].

V pohledu na novorozeneckou hyperbilirubinemii jako na rizikový faktor pro rozvoj autismu jsou publikované zahraniční studie nejednotné. Maimburg et al potvrzují asociaci mezi PNI a autizmem [11], kdežto Croen et al významný vztah neprokázali [16]. Dle souhrnné studie Amina et al z univerzity v Rochesteru, jež analyzuje 13 prací zabývajících se touto problematikou, je statisticky významný vztah mezi přítomností PNI a rozvojem autismu u donošených dětí. Naopak tento vztah nebyl prokázán u dětí nedonošených [17].

Soubor pacientů, metodika, statistické metody

Hlavním cílem retrospektivní studie bylo na datech z vlastního souboru ověřit recentní literární údaje o možnosti vlivu PNI na

vznik autismu. Vedlejším cílem bylo zjištění vztahu PNI k jednotlivým typům autismu.

Ze 404 dětí s nejzávažnějšími formami autismu, diagnostikovaných v Centru pro diagnostiku autismu na KDN LF MU a FN Brno v letech 1999–2011, byly kompletní údaje vyhledány u 328 dětí (247 chlapců, 81 dívek, dětí donošených 287 a nedonošených 41). Konkrétně se jednalo o pacienty s dětským autizmem (DA, $n = 208$, 63,4%), atypickým autizmem (AA, $n = 61$, 18,6%) a Aspergerovým syndromem (AS, $n = 59$, 18,0 %). Diagnostiku podle kritérií MKN-10 klasifikace [6] realizoval dětský psycholog ve spolupráci s dětským neurologem a většina z dětí (76,8 %) byla vyšetřena také psychiatrem. Data byla zjišťována v dokumentaci KDN LF MU a FN Brno. Jednalo se zejména o přítomnost či nepřítomnost PNI a gestační týden (donošenost či nedonošenost). Nebyla-li k dispozici kvalitní lékařská dokumentace z novorozeneckého oddělení, byly využity informace od ošetřujících praktických lékařů pro děti a dorost či byly získány od rodičů pacientů. Přehled klinických informací a sledovaných parametrů souboru je souhrnně uveden v tab. 1. Analyzovaná data byla srovnána s kontrolní skupinou 402 pacientů (303 chlapců a 99 dívek, dětí donošených 367 a nedonošených 35) bez autismu, kteří byli vybráni tak, aby odpovídali základnímu souboru věkem a pohlavím. Všechny subjekty v kontrolním souboru byly pro diagnózu jinou než autismus minimálně jednou vyšetřeny na PeK LF MU a FN Brno.

Tab. 1. Charakteristika souboru autistických dětí s kompletními údaji o novorozenecké žloutence a gestačním týdnem v době porodu ($n = 328$).

Chlapci	$n = 247$ (75,3 %)
Dívky	$n = 81$ (24,7 %)
Průměrný věk v době zpracování souboru (roky)	11,8 (min. 3; max. 26)
Typy autismu	
dětský autismus (DA)	$n = 208$ (63,4 %)
atypický autismus (AA)	$n = 61$ (18,6 %)
Aspergerův syndrom (AS)	$n = 59$ (18,0 %)
Sledované rizikové údaje v osobní anamnéze	
gestační týden v době porodu – průměr (min.; max.)	40,1 (24; 43)
donošení (≥ 38 týden)	$n = 287$ (87,5 %)
nedonošení (< 38 týden)	$n = 41$ (12,5 %)
kříšeni	$n = 65$ (19,8 %)
ikterus +	$n = 162$ (49,4 %)
ikterus s FT	$n = 61$ (18,6 %)

Vzhledem k retrospektivnímu charakteru studie nebylo možné v některých případech zjistit přesné hodnoty bilirubinu. V těchto případech byla proto žloutenka považována za PNI, pokud byla indikována FT [14].

Soubory autistických pacientů i kontrol byly děleny na dvě skupiny, a to děti bez FT (bez ikteru či ikterus bez léčby) a děti s FT. Obě hodnocené skupiny dětí byly dále rozděleny na donošené (tj. délka těhotenství ≥ 38 . týdnů) a nedonošené (tj. délka těhotenství ≤ 38 . týden) s respektováním pravidel dle dostupných literárních zdrojů [18].

Pro sumarizaci dat byly použity standardní popisné statistiky a frekvenční tabulky. Pro zhodnocení souvislosti mezi výskytem PNI a pozdějším rozvojem autizmu byl použit Fisherův exaktní test [19]. Vzhledem k retrospektivní povaze studie byl vliv patologické žloutenky na výskyt autizmu kvantifikován pomocí poměru šancí (Odds Ratio, OR), který byl doplněn 95% intervalem spolehlivosti. Výsledné p-hodnoty byly srovnány s hladinou významnosti $\alpha = 0,05$. Vzájemná asociace kategoriálních znaků byla testována pomocí Pearsonova chí-kvadrát testu [19].

Výsledky

Výsledky práce uvádějí tab. 2–5.

DA, AA a AS byly významně častěji diagnostikovány u chlapců. Z celkového počtu 247 chlapců a 81 dívek vyplývá, že poměr chlapci : dívky je v našem souboru 3 : 1.

V souboru dětí s autizmem byl PNI potvrzen u 17,1 % (49/287) donošených a 29,3 % (12/41) nedonošených dětí. V kontrolní skupině byl PNI zaznamenán u 9,5 % (35/367) novorozenců donošených a 45,7 % (16/35) (tab. 2, 3).

Při použití Fisherova exaktního testu byla zjištěna statisticky významná závislost mezi výskytem PNI po narození a přítomností autizmu u donošených dětí (OR = 1,95; 95% CI 1,23–3,10; $p = 0,005$), kdežto u novorozenců nedonošených tato souvislost prokázána nebyla (OR = 0,49; 95% CI 0,25–1,33; $p = 0,255$).

Mezi srovnávanými skupinami autizmu (AA, AS a DA) nebyl určen významný rozdíl ve výskytu patologického ikteru v peri- až postnatálním období (tab. 4, 5).

Diskuze

Z výsledků naší studie vyplývá, že donošené děti vystavené patologicky vysoké

Tab. 2. Výskyt PNI u pacientů s autizmem a zdravých dětí – donošených (≥ 38 . týden).

Celkem	Děti s autizmem		Kontroly	
	n = 287	100 %	n = 367	100 %
chlapci	n = 216		muži	n = 273
dívky	n = 71		ženy	n = 94
Děti s FT	n = 49	17,1 %	n = 35	9,5 %
chlapci	n = 39		muži	n = 28
dívky	n = 10		ženy	n = 7
Děti bez FT	n = 238	82,9 %	n = 332	90,5 %
chlapci	n = 177		muži	n = 245
dívky	n = 61		ženy	n = 87
OR = 1,95	CI (1,23–3,10)		$p = 0,005$ $\alpha = 0,05$	

Tab. 3. Výskyt PNI u pacientů s autizmem a zdravých dětí – nedonošených (< 38. týden).

Celkem	Děti s autizmem		Kontroly	
	n = 41	100 %	n = 35	100 %
chlapci	n = 31		muži	n = 30
dívky	n = 10		ženy	n = 5
Děti s FT	n = 12	29,3 %	n = 16	45,7 %
chlapci	n = 11		muži	n = 13
dívky	n = 1		ženy	n = 3
Děti bez FT	n = 29	70,7 %	n = 19	54,3 %
chlapci	n = 20		muži	n = 17
dívky	n = 9		ženy	n = 2
OR = 0,58	CI (0,25–1,33)		$p = 0,255$ $\alpha = 0,05$	

Tab. 4. Výskyt novorozenecké žloutenky u jednotlivých charakteristik donošených (≥ 38 . týden) dětí s autizmem (n = 287).

	Celkem dětí (n)	Děti s FT		Děti bez FT	
dětský autizmus	n = 184	n = 37	(20,1 %)	n = 147	(79,9 %)
atypický autizmus	n = 50	n = 5	(10,0 %)	n = 45	(90,0 %)
Aspergerův syndrom	n = 53	n = 7	(13,2 %)	n = 46	(86,8 %)

Tab. 5. Výskyt novorozenecké žloutenky u jednotlivých charakteristik nedonošených (< 38. týden) dětí s autizmem (n = 41).

	Celkem dětí (n)	Děti s FT		Děti bez FT	
dětský autizmus	n = 24	n = 8	(33,33 %)	16	(66,67 %)
atypický autizmus	n = 11	n = 3	(27,27 %)	8	(72,73 %)
Aspergerův syndrom	n = 6	n = 1	(16,67 %)	5	(83,33 %)

hladině bilirubinu v prvních dvou týdnech po narození (PNI s FT) mají téměř dvojnásobně vyšší riziko vzniku autizmu.

Tento závěr je ve shodě s některými recentními zahraničními publikacemi, zejména s již zmíněnou metaanalýzou

Amina et al [17]. Podobné výsledky publikovali také Buchmayer et al ve Švédsku [20] či Maimburg et al na souboru dětí narozených v Dánsku [11]. Naproti tomu Croen et al [16] významnou asociaci mezi působením PNI a vznikem autizmu neprokázali. Tyto kontroverzní závěry patří k podnětům, které poukazují na vhodnost provedení kvalitní prospektivní studie na souboru dětí narozených v České republice.

Jedním z vysvětlení rozdílných výsledků publikovaných prací je mimo jiné nejednotná metodika. V několika studiích není rozlišena patologická od fyziologické žloutenky či není dodrženo dělení pacientů na donošené a nedonošené dle gestačního týdne. Nejednotná diagnostická kritéria ASD používaná v různých částech světa (podle DSM-IV a MKN-10 klasifikací) [6,21] mohou být dalším faktorem, který přispívá k diskordanci v závěrech jednotlivých studií. Kombinaci výše zmíněných okolností lze považovat také za vysvětlení skutečnosti, že ve třech ze 13 zahraničních studií zařazených do metaanalýzy Amina et al nebyla prokázána statisticky významná závislost sledovaných jevů [17].

Neprokázání asociace mezi PNI a autizmem u nedonošených dětí může mít několik příčin. První z nich spočívá ve skutečnosti, že u předčasně narozených dětí nekoresponduje celková hladina bilirubinu (Total Serum Bilirubin, TSB) s jeho volnou škodlivou frakcí, jako je tomu u novorozenců donošených. Předpokládá se, že předčasně narozené děti mají snížené nejen celkové množství proteinů vázajících bilirubin, především albuminu, ale také nižší afinitu k této vazbě. Z toho vyplývá, že při stejné hodnotě TSB může být podstatně vyšší hladina nekonjugovaného neurotoxicity působícího bilirubinu. Na základě těchto informací by zřejmě bylo měření volného bilirubinu u nedonošených dětí citlivějším ukazatelem než stanovení jeho celkové koncentrace [17]. Je tedy problematické a závadějící odvozovat jednoznačné závěry bez přesně zjištěných hodnot nekonjugovaného bilirubinu u skupiny nedonošených novorozenců.

Dalším možným vysvětlením by mohla být odlišná hodnota hladiny bilirubinu pro indikaci FT u novorozenců na základě gestačního týdne. FT je u nedonošených dětí indikována při nižších

hodnotách bilirubinu, tudíž by dle tohoto pravidla nedosáhly tak vysokých, pravděpodobně patologických hodnot jako děti donošené. S touto teorií také úzce souvisí rozdílná doba pobytu v nemocnici v závislosti na gestačním týdnu a porodní hmotnosti. Nedonošení novorozenci zůstávají po porodu obvykle hospitalizováni déle než donošení. Hypoteticky tak lze předpokládat, že u předčasně narozených novorozenců budou během hospitalizace prováděny častější laboratorní vyšetření. Novorozenecká žloutenka tak bude zachycena dříve a následná FT bude zahájena již při nižší hodnotě celkového bilirubinu ve srovnání s novorozenci narozenými v termínu. Zde je nutné si uvědomit, že kratší sledování dětí na novorozeneckém oddělení může vést k závažnějšímu průběhu žloutenky vzhledem k prodlouženému intervalu mezi diagnózou patologické hyperbilirubinémie a zahájením fototerapie [22]. To nás nutí k zamyšlení, zda je vhodné stále zkracovat hospitalizaci novorozenců a jestli je brzké propuštění do ambulantní péče opravdu racionální, resp. zda by neměla vzniknout některá organizační opatření, aby PNI byla diagnostikována v podmínkách běžné pediatrické praxe včas. Hypotézu o možné vyšší vulnerabilitě mozku k bilirubinu kolem 40. týdne gestace uvedl Maimburg et al [11].

Protože se však dle dostupných literárních údajů zvyšuje prevalence autizmu zejména u nedonošených dětí [23], lze předpokládat, že rozhodujícím patologickým inzultem pro vznik autizmu u nich mohou být současně také jiné rizikové faktory a jejich kombinace [7,9].

Poměr chlapců a dívek v našem souboru odpovídá recentním literárním publikacím [24].

Při zpracování výsledků si jsme vědomi limitace podmíněné retrospektivním charakterem studie. Dalším faktorem, který by mohl ovlivnit naše výsledky, je nižší počet nedonošených pacientů zahrnutých do statistického zpracování ($n = 41$).

Závěr

V této retrospektivní studii jsme prokázali téměř dvojnásobné riziko vzniku autizmu u donošených dětí, které byly v prvních dvou týdnech po narození vystaveny patofyziologicky zvýšené hladině bilirubinu v krvi.

U dětí nedonošených tento vztah prokázán nebyl.

Naše práce zabývající se vztahem patologické novorozenecké žloutenky a autizmu je první svého druhu v českých podmínkách, a proto věříme, že se stane inspirací pro navazující prospektivní studie. Při potvrzení této asociace bychom mohli být schopni pomocí vhodné prevence zabránit vzniku autizmu alespoň u některých dětí. Je vhodné se tímto tématem aktivně zabývat a přinášet další vysvětlení směřující k omezení jeho vzniku.

Seznam použitých zkratk

ASD	Autistic Spectrum Disorders (poruchy autistického spektra)
PVP	Pervasive Developmental Disorders (pervazivní neurovývojové poruchy)
DA	dětský autizmus
AA	atypický autizmus
AS	Aspergerův syndrom
FT	fototerapie
PNI	patologický novorozenecký ikterus
EEG	elektroencefalogram
TSB	Total Serum Bilirubin (celková hladina bilirubinu)
KDN	klinika dětské neurologie
PeK	pediatrická klinika

Literatura

- Rapin I, Tuchman R. Where we are: overview and definitions. In: Tuchman R, Rapin I (eds). Autism: a neurological disorder of early brain development. London: Mac Keith Press 2006: 1–18.
- Anagnostou E, Schevell M. Outcomes of children with autism. In: Tuchman R, Rapin I (eds). Autism: a neurological disorder of early brain development. London: Mac Keith Press 2006: 308–321.
- Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res* 2009; 65(6): 591–598.
- Howlin P, Goode S, Hutton J, Rutter M. Adult outcome for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45(2): 212–229.
- Howlin P. Outcomes in autism spectrum disorders. In: Volkmar FR, Paul R, Klin A, Cohen D (eds). Handbook of autism and pervasive developmental disorders. 3rd ed. New Jersey: John Wiley & Sons Ltd. 2005: 201–222.
- Mezinárodní klasifikace nemocí. Duševní poruchy a poruchy chování. Popisy klinických příznaků a diagnostická vodítka. 10. revize. Praha: Psychiatrické centrum 1992.
- Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet* 2008; 9(5): 341–355.
- Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics* 2004; 113(5): 472–486.
- Mehler MF. Epigenetics and the nervous system. *Ann Neurol* 2008; 64(6): 602–617.
- Daniels JL. Autism and the environment. *Environ Health Perspect* 2006; 114(7): A396.
- Maimburg RD, Bech BH, Vaeth M, Møller-Madsen B, Olsen J. Neonatal jaundice, autism, and other disorders of psychological development. *Pediatrics* 2010; 126(5): 872–878.

12. Maimburg RD, Bech BH, Vaeth M, Schendel DE, Olsen J, Thorsen P. Neonatal jaundice: a risk factor for infantile autism? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008; 22(6): 562–568.
13. Hrodek O, Vavřínek J. *Pediatric. Praha: Galén 2002: 67–88.*
14. Zibolen M, Zbojan J, Dluholucký S. *Praktická neonatologie. Martin: Neografia 2001: 178–188.*
15. Hrdlicka M. Structural neuroimaging in autism. *Neuroendocrinol Lett* 2008; 29(3): 281–286.
16. Croen LA, Yoshida CK, Odouli R, Newman TB. Neonatal hyperbilirubinemia and risk of autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2005; 115(2): e135–e138.
17. Amin SB, Smith T, Wang. Is neonatal jaundice associated with autism spectrum disorders: a systematic review. *J Autism Dev Disord* 2011; 41(11): 1455–1463.
18. Zwinger A et al. *Porodnictví. Praha: Galén 2004: 77–119.*
19. Zar J. H. *Biostatistical Analysis. 5th ed. New Jersey: Pearson Prentice-Hall 2010.*
20. Buchmayer S, Johansson S, Johansson A, Hultman CM, Sparen S, Cnattingius S. Can association between preterm birth and autism be explained by maternal or neonatal morbidity? *Pediatrics* 2009; 124(5): e817–e825.
21. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.*
22. Brown AK, Johnson L. Loss of concern about jaundice and the reemergence of kernicterus in full term infants in the era of managed care. In: Fanaroff AA, Klaus M (eds). *Yearbook of Neonatal and Perinatal Medicine. St Louis, Mosby Yearbook; 1996: 17–28.*
23. Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56(3): 631–646.
24. Ošlejšková H, Pejčochová J. *Autizmy. Cesk Slov Neurol* 2010; 73/106(6): 627–642.

