

## Prehľadová práca

### Autizmus – aktuálna vedecká a spoločenská téma

### Autism – current research and social problem

Daniela Ostatníková, Anna Pivovarovčiová, Jaroslava Durdiaková,  
Silvia Hnilicová, Katarína Babinská

#### Súhrn

Autizmus je pervazívna neurovývinová porucha, ktorú charakterizujú sociálne deficity, poruchy komunikácie a stereotypné správanie. Ochorenie má veľkú variabilitu príznakov a nejasnú heterogénnu etiológiu. Veľká klinická rôznorodosť symptómov u pacientov s autizmom vedie k predpokladu existencie niekoľkých foriem tejto poruchy z rôznou etiológiou, spadajúcich však podľa novej klasifikácie DSM 5 pod jednotnú diagnózu porúch autistického spektra. Na Slovensku nemáme doteraz presné informácie o prevalencii tohto ochorenia. Vývin mozgu je charakterizovaný viacerými fázami, ktoré sa dejú v časovej postupnosti. Nasvedčuje tomu aj skutočnosť, že nevieme stanoviť diagnózu autizmu pri narodení, pri diagnostikovaní nevieme presne predpokladať vývin komunikácie ani socializácie. Cieľom stále zostáva identifikovať genetické rizikové faktory a faktory prostredia, ktoré nám pomôžu pochopiť patogenézu autizmu a jeho fenotypovú heterogenitu a urýchliť cestu k potenciálnej liečbe. Akademické centrum výskumu autizmu na Univerzite Komenského, Lekárskej fakulte v Bratislave, sa venuje diagnostike autizmu, výskumu etiológie autizmu a šíreniu informácií o tejto vývinovej poruche.

**Kľúčové slová:** autizmus, etiopatogenéza, „hypermužský“ mozog, terapia.

#### Summary

Autism is a complex pervasive developmental disorder characterized by social deficits, impaired communication and stereotyped behaviour. The disorder has increasing prevalence, enormous variability of symptoms and unknown etiology. Marked heterogeneity in patients with autism implements the existence of multiple “autisms” with different etiology within the diagnosis of ASD according to DSM 5 classification. There is not enough information about prevalence of autism in Slovakia. Brain development is characterized by different stages occurring in sequence. It is difficult to diagnose autism at birth, moreover the development of communication and socialization is mostly unpredictable. The main aim is to identify genetic and environmental risk factors for understanding autism pathogenesis and its phenotypic heterogeneity that could lead to potential therapy. Academic Research Centre for Autism at Comenius University Faculty of Medicine in Bratislava deals with autism diagnostics, runs research on autism etiology and spreads information on this developmental disorder.

**Key words:** autism, etiopathogenesis, „hypermale” brain, therapy.

#### Úvod

Spektrum autistických porúch tvorí biologicky podmienená a fenotypovo veľmi heterogénna skupina neurovývinových porúch so spoločnými znakmi v dvoch základných oblastiach: deficit v sociálnej komunikácii a interakcii a repetitívne, stereotypné vzory správania, záujmov a aktivít.

<sup>1</sup> Fyziologický ústav LF UK, Akademické centrum výskumu autizmu, Univerzita Komenského, Lekárska fakulta UK, Bratislava  
**Adresa pre komunikáciu: Prof. MUDr. D. Ostatníková, PhD.,**  
Fyziologický ústav LF UK, Sasinkova 2, 811 08 Bratislava  
e-mail: daniela.ostatnikova@fmed.uniba.sk

Vyplýva to z novej klasifikácie DSM 5 ([www.dsm5.org](http://www.dsm5.org), APA, 2013), v ktorej sa zjednocujú kritériá pre jednu diagnózu - spektrum autistických porúch (PAS), (Autism Spectrum Disorders, ASD). Tento krok je významný hlavne z klinického pohľadu. Veľká heterogenita klinických symptómov v zmysle správania - aj kognitívnych schopností - však prináša komplikácie z hľadiska vedeckého bádania po príčinách autizmu. Z hľadiska vedeckého prístupu je preto v súčasnosti nevyhnutné vytvárať homogénne podskupiny pacientov so spoločnými biologickými alebo behaviorálnymi charakteristikami, u ktorých sa hľadá ich príčina (Lai et al., 2013).

V súčasnosti sa predpokladá, že autizmus má cca 1% populácie (Lai et al., 2014). Žiaľ, na Slovensku nie sú známe epidemiologické údaje o prevalencii ani incidencii autizmu, ani nie sme ako krajina pripravení na zabezpečenie kvalitnej starostlivosti ľuďom s autistickou poruchou, a preto bude treba ešte veľa práce, aby sa situácia zmenila, a aby sme sa dostali v tejto spoločensky závažnej problematike na úroveň okolitých krajín.

Pod súčasnú definíciu PAS spadá veľké množstvo heterogénnych porúch, ktoré sa výrazne odlišujú v kognitívnych a sociálnych schopnostiach aj vo výskyte sprievodných ochorení. Čím je autistická porucha závažnejšia, tým je pravdepodobnejší výskyt porúch komunikácie a intelektu.

## Hľadanie príčiny vzniku autizmu

Aj z dôvodu veľkej heterogenity porúch autistického spektra a tiež z dôvodu, že autistické črty sa do istej miery vyskytujú aj u zdravých jedincov, je hľadanie príčin veľmi náročné. Vývin a dynamika prejavov u konkrétneho pacienta je kľúčom k pochopeniu tohto neurovývinového ochorenia, ktoré je, zdá sa, celoživotným údelom pacienta a jeho rodiny.

Výskyt PAS má celosvetovo rastúci trend, pravdepodobne z niekoľkých príčin. Zvyšuje sa spoločenské povedomie o tomto ochorení a zlepšuje sa záchytnosť a diagnostika. Mení sa kultúrno-spoločenské prostredie, ktoré kladie čoraz vyššie nároky na využívanie sofistikovaných technológií a tie preferujú ľudí so špecifickými schopnosťami, ale aj s kumuláciou autistických črt. Títo ľudia sú v súčasnosti pre veľký dopyt po nových informačných technológiách a softvérových aplikáciách úspešní na ekonomickom trhu, a tým sa stávajú úspešní aj na reprodukčnom trhu. Potvrzuje to skutočnosť, že koncentrácia technologických expertov v Silicon Valley aj iných oblastiach, kde sídlia veľké technologické korporácie, vykazuje vyššiu incidenciu autizmu, ako je tomu v iných oblastiach (Wen a Wen, 2014). Baron-Cohen so spolupracovníkmi zistili, že autizmus sa vyskytuje až 6-krát častejšie v rodinách študentov, ktorí sa špecializovali v matematických a fyzikálnych vedách v porovnaní s tými, ktorí sa špecializovali v literárnych vedách.

Za nárast prevalencie autizmu môže byť zodpovedný aj zvyšujúci sa vek rodičov, ktorý je asociovaný s *de novo* mutáciami v pohlavných bunkách. Uvažuje sa o množstve spolupôsobiacich environmentálnych toxínov a endokrinných disruptorov, ktoré zasahujú do expresie vývinových génov a týmto svojim účinkom môžu spôsobiť poruchy vývinu neurónov a ich vzájomnej synaptickej komunikácie.

Gény zohrávajú v etiológii autizmu nespornú úlohu. Dôkazom je vysoká heritabilita dosahujúca u monozygotných dvojčiat až 90%, u dizygotných cca 30%. Riziko v rodine, kde sa u jediného dieťaťa vyskytla diagnóza, je pri ďalšom dieťati 25-krát vyššie ako v rodine bez histórie výskytu PAS. Rozsiahle genetické štúdie (Genome-wide association studies), sekvenčné projekty, či analýzy kandidátnych génov mapujúce tisíce markerov v ľudskom genóme priniesli nové poznatky do genetiky autizmu (Anney et al., 2010; Pinto et al., 2010). Dnes vieme, že asi 10% prípadov tvorí syndrómový autizmus, pri ktorom je autizmus súčas-

ťou napríklad syndrómu fragilného X chromozómu, tuberoznej sklerózy alebo Rettovho syndrómu. 7-10% tvorí monogénový autizmus, ktorý vychádza z *de novo* mutácií alebo delécií či duplikácií genetickej informácie. U jedincov s autizmom sa našli viaceré duplikované alebo deletované úseky DNA. Noh a spol. (2013) zistili, že nezvyčajne vysoký počet génov, v ktorých vypadli alebo sa zdublikovali ich časti, je spojených s funkciou synaptického prenosu medzi nervovými bunkami. Proteíny kódované týmito génmi interagujú s inými proteínmi, ktoré sú výsledkom účinku ďalších duplikovaných alebo deletovaných génov a vytvárajú komplikovanú biologickú sieť. Viac ako 80% prípadov PAS sa pripisuje polygénovému vplyvu, výsledkom pôsobenia veľkého množstva génov s veľkou pleiotropiou a nízkou penetranciou zapojených do regulácie bunkových funkcií, metabolizmu, remodelácie chromatinu, translácie, ako aj synaptických funkcií (Toro et al., 2010). Dnes je známych viac ako sto tzv. kandidátnych génov, ktorých poškodenie môže v spolupôsobení s inými génmi vyvolať autistickú poruchu (Hallmayer et al., 2011). Napriek tomu, že existujú detailné mapy génov a ich mutácií, ako aj bežných polymorfizmov asociovaných s autizmom, chýba vysvetlenie presného mechanizmu, ako genetické pozadie vedie k tak komplexnému a rozmanitému fenotypu, aký poznáme pri autizme. Navyše PAS fenotypy s tým istým genetickým pozadím sa môžu líšiť v závislosti od vplyvu epigenetických a environmentálnych faktorov (Huguet et al., 2013). Inými slovami, nevieme presne označiť gén, ktorého „autistická forma“ sa dedí podľa zákonov dedičnosti, a teda nemožno predpovedať autizmus u detí konkrétnych rodičov. Navyše zhoda v znaku PAS u monozygotných dvojčiat je vždy nižšia ako 100%, čo naznačuje vplyv prostredia a jeho interakcie s genetickou výbavou jedinca (Ronald a Hoekstra, 2011), no vo väčšine prípadov nie je definovaný „autistický gén“.

K prenatálnym faktorom, ktoré sa dávajú do súvislosti s autizmom, patria infekcie ako sú rubeola, cytomegalovírusové infekcie, expozícia rôznym teratogénom a toxínom. Prenatálne faktory môžu spôsobiť poškodenie imunokompetencie, čiže poruchu obranyschopnosti organizmu s následným poškodením centrálnych regulačných systémov. Abnormality imunitného systému môžu ovplyvňovať synaptický prenos, ktorého poškodenie potom môže byť významným patomechanizmom vzniku autistického fenotypu (Watts, 2008). Známe sú aj prenatálne faktory, ako je užívanie liekov thalidomidu a antiepileptika valproátu v prvých troch mesiacoch tehotnosti, či expozícia určitým druhom pesticídov.

## Možné patomechanizmy vzniku autizmu

Autizmus je neurovývinové ochorenie spôsobené poruchou umiestňovania neurónov v určitých oblastiach mozgu, ich následného dozrievania, spájania sa do neurónových okruhov potrebných pre zabezpečenie konkrétnych mentálnych funkcií. Na základe doterajších štúdií sa predpokladá nerovnomerný rast mozgu s primárnym rýchlym rastom v ranom veku (Wolf a Piven, 2013) a s následným spomalením a znížením mozgovej hmoty v kôrových oblastiach v dospelom veku (Zielinski et al., 2014). Týka sa to oblastí, ktoré sú spojené s emóciami a socializáciou.

Keďže podkôrové mozgové štruktúry majú vzťah k emočnému prežívaniu a prejavu, narušenie ich fyziologického vývinu môže viesť k poruchám sociálneho správania a k poruchám sensorického vnímania a pozornosti charakteristickými pre toto ochorenie. Vo všeobecnosti vykazuje mozog autistov zvýšenú aktivitu v sensorických oblastiach mozgovej kôry a zníženú aktivitu v integratívnych asociačných kôrových oblastiach. Zvýšená neuronálna konektivita na krátke vzdialenosti a znížená konektivita na dlhé vzdialenosti spolu s nerovnováhou pomeru excitačných a inhibičných synáps v prospech excitačných je pravdepodobne podstatou poruchy centrálnej koherencie (Happé, 1996), ktorá reflektuje skutočnosť, že mozog autistov je hypersenzitívny na sensorické stimuly a neschopný patrične integrovať informácie z viacerých modalít. Nadmerná hustota buniek v amygdale a v ostatných oblastiach limbického systému sa tiež môže manifestovať v správaní autistických detí (Courchesne et al., 2004). Celý vývinový proces komplikuje porucha vyplavovania a metabolizmu neuromediátorov a neuromodulátorov s následnou nevyváženosťou excitácie a inhibície v neurónových okruhoch. Vývin mozgu pretrváva do dospelosti, preto je súčasný trend výskumu autizmu orientovaný na longitudinálne štúdie sledujúce zmeny správania a kognitívnych funkcií pacientov s PAS v priebehu dozrievania mozgu (Wolf a Piven, 2014). Nedávno publikované zistenia (Jones a Klin, 2013), v ktorých vedci sledovali vývin očného kontaktu ako indikátora sociálnej kompetencie dokazujú význam sledovania vývinovej trajektórie. Autistické deti v tejto štúdií strácali očný kontakt v priebehu 2-6 mesiacov po narodení, kým neurotypické deti očný kontakt počas raného vývinu zvyšovali. Testovanie prebehlo 10-krát v priebehu prvých dvoch rokov života testovaných detí.

Preto je opodstatnený diferencovaný intervenčný prístup v rôznom veku, dokonca aj potenciálne biomarkery tohto ochorenia mohli byť vekovo závislé. Inak povedané, biologické koreláty, ktoré sa v určitom veku nájdu, nemôžu byť považované za statické znaky choroby, ale len za vekovo závislé - hoci veľmi dôležité - markery.

Porucha vývinu neurónov a ich spojení spôsobuje problémy v mozgových funkciách, ako sú empatia – chápanie mentálneho stavu iných ľudí - ale aj svojho vlastného, sociálna interakcia - udržanie pozornosti a imitácia, sociálna percepcia - očný kontakt, vnímanie emócií iného, zrkadlenie emócií iného a sociálna kognícia. Za tieto funkcie sú zodpovedné oblasti, ktoré definujeme ako sociálny mozog (Pelphry a spol., 2008). Jeho súčasťou sú aj skupiny neurónov nazývané zrkadlové neuróny. Tieto skupiny neurónov identifikujú a reflektujú emočné stavy iných ľudí pri komunikácii s nimi, čo je základ empatie, imitácie a sociálnej interakcie. Ľudský mozog dokáže spracovať vstupy z prostredia pomocou zmyslových orgánov. Tieto vedú informáciu do mozgových oblastí, v ktorých sa na viacerých úrovniach spracúvajú prijaté informácie. Prvá úroveň zachytáva obrázky a pociťuje ich ako odraz okolitého prostredia. Ale až na vyšších úrovniach sme schopní pochopiť, čo vidíme a čo znamenajú obrázky, ktoré identifikujeme. Tie ďalej porovnáваме s pamäťovými stopami a priradíme k nim pozitívnu alebo negatívnu emóciu podľa predchádzajúcich zážitkov. Na to, aby sa informácie prepájali cez viaceré oblasti sú

potrebné správne fungujúce synaptické spojenia, ktoré sa vytvárajú v prvých rokoch života. V puberte sa však počet interneurónových spojení redukuje v prospech špecifity mozgových funkcií. Mozog autistických jedincov má poruchy práve v potrebnej redukcii synaptických spojení. Najnovšie práce (Guomei a spol., 2014) ukazujú, že v mozgu autistov je porušená koordinovaná funkcia mozgových oblastí, práve preto, lebo neprebíha redukcia synaptických spojení v neskorom detstve a dospelosti. Problém je aj v nerovnováhe excitačných a inhibičných dejov, pričom nadmerná excitácia nastáva v primárnych sensorických oblastiach kôry mozgu, v ktorej sa pociťuje daný vnem. Tieto oblasti sú potom obrazne povedané veľmi „hlučné“, zašumené množstvom spojení medzi neurónmi v lokálnych neurónových okruhoch a naopak chýbajú spojenia, ktoré poskytujú vstup do asociačných oblastí, ktoré danú zmyslovú informáciu spracúvajú, aby človek pochopil jej význam a vedel ju kognitívne korigovať. Toto isté platí - podľa našich predpokladov - aj pre emócie a ich vnímanie a následnú empatiu. Ak sú prvotné pocity spracované implicitne na nižšej úrovni limbického systému a nie sú schopné špecifikovať ich kognitívny význam vyššími centrami v mozgovej kôre, nemôže byť daný jedinec schopný emocionálnej inteligencie ani empatie či adekvátneho sociálneho správania.

Emócie sa spájajú s vyplavovaním oxytocínu. Oxytocín je prosociálny hormón, zvyšuje dôveru a podporuje kooperáciu medzi neznámymi ľuďmi. V ojedinelých štúdiách, v ktorých sa podával oxytocín pacientom s PAS sa zistilo, že oxytocín ovplyvňuje spracovanie sociálnych náznakov (Bartz a spol., 2011) a zvyšuje čas, kedy pozeráme druhým ľuďom do očí (Andari a spol., 2010). Podanie oxytocínu znižuje repetitívne správanie, ako pozitívny vedľajší účinok znižovania úzkosti a zvýšenia pozornosti na sociálne podnety (Prete, 2014). Oxytocín je významným sprostredkovateľom citovej väzby a náklonnosti, u autistov sa zistili jeho nízke hodnoty (Modahl et al., 1998). Aj v našich štúdiách sme opakovane preukázali znížené hladiny oxytocínu v plazme pacientov s PAS (Husárová a spol., 2013, Lakatošová a spol., 2013). U autistov sa pozorovali zmeny v hladinách neurotransmiterov. GABA (kyselina gamaaminomaslová) je inhibičným mediátorom v centrálnom nervovom systéme a u autistov sa pozorovali jej znížené hladiny. To by mohlo byť príčinou nadmernej vzrušivosti a sensorickej hypersenzitivity (Yip et al., 2007). Sérotonín má významnú úlohu pri regulácii nálady, spánku a bdenia. U autistov sa pozorovali zvýšené hladiny tohto mediátora (Cook a Leventhal, 1996).

Veľkou záhadou pri tejto poruche je nerovnomerné zastúpenie pohlaví u autistov. U osôb mužského pohlavia sa PAS diagnostikuje štyrikrát častejšie ako u žien. Čím závažnejšie sú sprievodné kognitívne poruchy, tým nižší je nepomer pohlaví (klasický autizmus), čím menej závažné sú kognitívne poškodenia, tým je nepomer vyšší. Ak uvažujeme kognitívny profil mužov bežnej populácie ako menej emotívny a viac systematický, tak sú v porovnaní so ženami muži náchylnejší na extrémny v charakteristikách, ktorými sa vyznačuje autistický fenotyp (Baron-Cohen a spol., 2011). Intenzívne výskumné snaženie posledných rokov potvrdilo významný vplyv testosterónu na kognitívne schopnosti a správanie a jeho úlohu pri pohlavných rozdieloch v kog-

nícii. Testosterón moduluje mozgové štruktúry a diferenciáciu neurónov počas intrauterinného vývinu s účinkami, ktoré sa prejavujú počas postnatálneho života (Durdikova a spol., 2011).

Mužský fenotyp je daný geneticky a súvisí s následným vývinom pohlavných orgánov a vyplavovaním mužských hormónov, ktoré ovplyvňujú kognitívny štýl, emočné reakcie a inštinktívne správanie. Je všeobecne známe, že testosterón sa u neurotypickej populácie spája s fyzickou agresivitou a s dominantným správaním. Muži sú vo všeobecnosti viac systematickí a menej emotívni ako ženy. Vyššia prevalencia autizmu v mužskej populácii, ale aj animálne experimenty, poukazujú na možnú úlohu testosterónu v patogeneze autizmu, a to najmä počas kritického obdobia vývinu mozgových štruktúr v prenatalnom období.

Štúdie, ktoré sledovali účinok fetálneho testosterónu vyšetrením jeho koncentrácie v amniovej tekutine matky zistili, že hladina fetálneho testosterónu je nepriamo úmerná frekvencii očných kontaktov v 12 mesiacoch života (Lutchmaya et al., 2002) a miere empatie v 48 a v 96 mesiacoch života (Chapman a spol., 2006). Naopak priamo súvisí s obmedzenými záujmami v 48 mesiacoch (Knickmeyer a spol., 2005) a so systemizáciou v 96 mesiacoch života (Auyeung a spol., 2006). V prvej štúdii (Baron-Cohen, 2011), ktorá zisťovala vplyv prenatalného testosterónu na vývin mozgových štruktúr sa preukázalo, že zvýšené hladiny fetálneho testosterónu sú spojené s vývinom mozgových hemisfér v prospech pravej hemisféry.

V našich výskumných štúdiách sme zisťovali prenatalný účinok testosterónu prostredníctvom markera, ktorým je pomer dĺžky druhého a štvrtého prsta na rukách (2D:4D) (Krajmer a spol., 2011). Testosterón ovplyvňuje cieľové tkanivá priamo i nepriamo s výsledným účinkom na anatómiu a funkciu špecifických mozgových štruktúr. Vplyv testosterónu na mozog závisí nielen od jeho hladín, ale aj enzýmov, ktoré ho menia na jeho metabolity a aj od receptorov, prostredníctvom ktorých môže na bunky účinkovať. Aj naše výskumné práce ukázali, že androgény a ich signalizácia (Schmidtová a spol., 2010) môžu mať významný podiel v etiológii autizmu. Zistili sme tiež možnú účasť iných vývinových génov v etiológii autizmu, ktoré interferujú s metabolizmom testosterónu (Kelemenová a spol., 2010).

Hormonálne prostredie môže byť veľmi silným regulátorom správania a prítomnosť hormónov v mozgovom tkanive reguluje prežívanie buniek a konektivitu neurónov. Pohlavné hormóny môžu moduluovať účinok iných neuromediátorov a neurohormónov. Z tohto hľadiska by sa dalo v budúcnosti uvažovať o liečbe, ktorá by modulovala signalizáciu pohlavných steroidov (Rubestein, 2010).

## Terapia

Autizmus je celoživotné ochorenie. Existuje všeobecný konsenzus, že včasnou diagnostikou možno využiť silné stránky daného pacienta na vhodnú intervenciu, ktorou sa maximalizuje kvalita života pacienta a jeho rodiny. Úlohou klinika v manažmente jedincov s PAS je pomôcť zabezpečiť vhodnú, na dôkazoch založenú a štrukturovanú edukačnú a behaviorálnu intervenciu na kompenzáciu základných

deficitov, ktoré tvoria jadro spektra autistických porúch a identifikovať a liečiť vyskytujúce sa komorbidity. Starostlivosť o dieťa s autizmom je komplexná a vyžaduje spoluprácu širokého spektra odborníkov: pediatrov, psychiatrov, neurológov, špeciálnych pedagógov, logopédov a psychológov a foniatrov. Intenzívne behaviorálne intervencie sú založené najčastejšie na aplikovanej behaviorálnej analýze (ABA). Počas ABA terapie sa posilňuje prosociálne správanie, znižuje sa frekvencia nevhodného správania ako napríklad agresie, sebapoškodzovania a deštruktívneho správania. ABA sa zameriava aj na získavanie komunikačných, sociálnych, akademických a iných schopností, ktoré sú počas učenia často rozložené do najjednoduchších krokov, ktoré sa potom učia postupne (Volkmar, 2014; Pivovarčiova a spol., 2014).

Základnú diagnózu poruchy autistického spektra sprevádzajú časté komorbidity, ktorým je v rámci komplexného terapeutického prístupu taktiež nevyhnutné venovať pozornosť. Prítomné bývajú neurologické, respektíve psychiatrické symptómy, genetické abnormality, hormonálne alebo metabolické poruchy. Epileptické záchvaty postihujú približne 7–14% jedincov s PAS a najčastejšie sa objavujú pred 5. rokom alebo následne až po 12. roku. Prejaviť sa môžu rôzne typy epileptických záchvatov a zvýšené riziko je u detí so závažnejším stupňom mentálnej retardácie a motorickými poruchami (Bauman, 2010). Rozpoznanie epileptických záchvatov, najmä parciálnych, môže byť sťažené prítomnosťou nezvyčajných motorických prejavov u detí s PAS a ich poruchami správania. Naopak, u niektorých detí bez symptómov epilepsie sa zistí abnormálny EEG záznam.

V porovnaní s neurotypickými jedincami detí s PAS častejšie postihuje gastrointestinálna dysfunkcia, problémy so stravovaním, poruchy spánku či imunitného systému. Nie je zatiaľ známe, či komorbidity a autistická porucha sú výsledkom spoločného patomechanizmu. Neliečené komorbidity zhoršujú chorobou narušenú komunikačnú schopnosť a sociálnu prispôsobivosť detí s PAS, majú nepriaznivý vplyv nielen na možnosti ich výchovy a vzdelávania, ale aj na priebeh behaviorálnej terapie. Hoci kauzálna liečba porúch autistického spektra nie je v súčasnosti známa, mnohé z komorbidít sprevádzajúcich PAS sú terapeuticky ovplyvniteľné. Ich liečbou možno významne zlepšiť kvalitu života postihnutého jedinca i celej jeho rodiny. Vzhľadom na vysokú prevalenciu komorbidít pri PAS je dôležité ich výskyt u dieťaťa s týmto postihnutím predpokladať a cielene po nich pátrať od odberu anamnézy až po objektívne vyšetrenia. Pri podozrení na komorbiditu je vhodné dieťa odoslať na odborné vyšetrenie (neurológ, imunoalergológ, ambulancia pre metabolické poruchy, endokrinológ). Deti s PAS často nedokážu vyjadriť a opísať svoje ťažkosti spôsobom, aký je obvyklý u neurotypických detí, čo vyplýva z ich narušenej komunikácie a spracovania zmyslových vnemov. Prejavom subjektívneho diskomfortu (bolesť brucha, pocit svrbenia, deficit spánku) môže byť zhoršené správanie a vystupňovanie prejavov autizmu (napríklad automutilácie, agresivita, strata záujmov). Ak sa u dieťaťa s PAS takýto stav objaví, v rámci diferenciálnej diagnostiky je potrebné zvažovať aj možnosť komorbidity ako podmieňujúceho faktora (Bauman, 2010).

Na Slovensku stále chýba dostatočná informovanosť nielen laickej verejnosti, ale aj odborníkov, napríklad detských lekárov prvého kontaktu. Tí by v svojich ambulanciách pri štandardnej prehliadke detských pacientov mohli s minimálnou časovou investíciou zabezpečiť skriningové vyšetrenie (M-CHAT dostupný na <http://vyskum-autizmu.webnode.sk/>), ktoré by pomohlo zachytiť túto poruchu u dieťaťa v ranom veku. Len skorý nástup intervencie totiž môže dieťaťu zlepšiť prognózu ochorenia a výrazne tak zvýšiť kvalitu jeho života a života jeho rodiny. Takisto je potrebné u nás ešte veľa urobiť v diagnostike autizmu. Zlatým štandardom sú posudzovacie škály ADOS (Autism Diagnostic observation schedule), ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised) a CARS (Childhood autism rating scale), na základe ktorých možno potvrdiť diagnózu PAS.

## Záver

Napriek intenzívnemu bádaniu sa doteraz nepodarilo zistiť etiológiu autizmu, ani sa nepodarilo nájsť biologické markery, na základe ktorých by sa dala stanoviť diagnóza, prípadne prognóza ochorenia. Na autizmus nie je liek, jedinou účinnou vedecky overenou intervenciou je behaviorálna terapia, ktorá ak sa robí odborne, intenzívne a včas, môže významne zlepšiť prognózu pacienta. Včasná odborná a intenzívna intervencia je dnes samozrejmosťou v mnohých krajinách vyspelého sveta. Zlepšuje učenie, komunikáciu a sociálne zručnosti, dokonca u mnohých vysokofunkčných jedincov s PAS môže zlepšiť fenotypové prejavy natoľko, že zostanú badateľné len ako isté „fenotypové zvláštnosti“. Výskum treba orientovať aj na zistenia, ktoré genetické alebo vývinové faktory môžu predikovať zlepšenie ochorenia. Vieme, že intervencia je úspešná vždy, žiaľ nevieme dopredu predpovedať rozsah zlepšenia u konkrétneho dieťaťa.\*

\*Táto práca bola podporená grantom Univerzitný vedecký park Komenškého Univerzity v Bratislave (ITMS 26240220086) z Operačného programu Veda a vzdelávanie, Európsky fond Regionálneho rozvoja.

## Literatúra

**American Psychiatric Association.** DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. American Psychiatric Association. Washington, D.C. (2013).

**Anney, R.L., Klei, D., Pinto, R. et al.:** A genome-wide scan for common alleles affecting risk for autism. *Hum. Mol. Genet.*, 2010, 19(20), s. 4072-4082.

**Auyeung, B., Baron-Cohen, S., Chapman, F., Knickmeyer, R., Taylor, K.:** Foetal testosterone and the Child Systemizing Quotient (SQ-C) *European Journal of Endocrinology*, 2006, 155, s. 123-130.

**Andari, E., Duhamel, J.R., Zalla, T., Herbrecht, E., Leboyer, M., Sirigu, A.:** Promoting social behavior with oxy-

tocin in high-functioning autism spectrum disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2010, 107, s. 4389-4394.

**American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.

**Bauman, M.L.:** Medical Comorbidities in Autism: Challenges to Diagnosis and Treatment. *Neurotherapeutics*, 2010, 7, s. 320-327.

**Baron-Cohen, S., Lombardo, M.V., Auyeung, B., Ashwin, E., Chakrabati, B., Knickmeyer R.:** Why are autism spectrum conditions more prevalent in Males ? *PLoS Biology*, 2011, 9(6), e1001081.

**Baron-Cohen, S., Bolton, P.:** Does autism occur more often in families of physicists, engineers and mathematicians ? *SAGE*, 1998, 2(3), s. 296-301.

**Bartz, J.A., Zaki, J., Bolger, N., Ochsner, K.N.:** Social effects of oxytocin in humans: Context and person matter. *Trends in Cognitive Sciences*, 15, 2011, s. 301-309.

**Cook, E.H., Leventhal, B.L.:** The serotonin system in autism. *Current Opinion in Pediatrics* 1996, 8(4), s. 348-354.

**Chapman, E., Baron-Cohen, S., Auyeung, B., Knickmeyer, R., Taylor, K.:** Foetal testosterone and empathy: Evidence from the Empathy Quotient (EQ) and the „Reading the Mind in the Eyes“ Test. *Soc. Neurosci.*, 2006, 1, s. 135-148.

**Courchesne, E., Redcay, E., Kennedy, D.P.:** The autistic brain: birth through adulthood. *Current Opinion in Neurology*, 2004, 17(4), s. 489-496.

**Durdiakova, J., Ostatnikova, D., Celec, P.:** Testosterone and its metabolites - modulators of brain functions. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*, 2011, 71(4), s. 434-454.

**Grabrucker, A.M.:** Environmental factors in autism. *Front Psychiatry*, 2013, 18, s. 3:118.

**Guomei, T., Gudsnuk, K., Sheng-Han, K., Cotrina, M. et al.:** Loss of mTOR-Dependent Macroautophagy Causes Autistic-like Synaptic Pruning Deficits corrected proof, published online August 2014, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2014.07.040>

**Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A. et al.:** Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2011, 68(11), s. 1095-1102.

**Happé, F.G.:** Studying weak central coherence at low levels: children with autism do not succumb to visual illusions. A research note. *J. Child Psychol. Psychiatry*, 37, 1996, s. 873-877.

**Huguet, G., Ey, E., Bourgeron, T.:** The genetic landscapes of autism spectrum disorders. *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.*, 2013, 14, s. 191-213.

**Husarova, V., Lakatosova, S., Pivovarciova, A., Bakos, J., Durdiakova, J., Kubranska, A., Ostatnikova, D.:** Brief report: Plasma oxytocin is lower in children with Asperger syndrome and associated with autistic trait attention to detail. *Open J. of Psychiatry*, 2013, 3, s. 399-402.

- Jeste, S.S.:** Geschwind DH. Disentangling the heterogeneity of autism spectrum disorder through genetic findings. *Nat. Rev. Neurol.*, 2014, 10(2), s. 74-81.
- Jones, W., Klin A:** Attention to eyes is present but in decline in 2–6-month-old infants later diagnosed with autism. *Nature*, 2013, 504(7480), s. 427-431.
- Kelemenova, S., Schmidtova, E., Ficek, A., Celec, P., Kubranska, A., Ostatnikova, D.:** Polymorphisms of candidate genes in Slovak autistic patients. *Psychiatric Genetics*, 2010, 20, s. 137-139.
- Knickmeyer, R., Baron-Cohen, S., Raggatt, P., Taylor, K.:** Foetal testosterone, social cognition, and restricted interest in children. *J. Child Psychol. Psych.*, 2005, 46, s. 198-210.
- Krajmer, P., Spajdel, M., Kubranska, A., Ostatnikova, D.:** 2D:4D finger ratio in Slovak autism spectrum population. *Bratisl. Lek. Listy*, 2011, 112(7), s. 377-379.
- Lai, M.C., Lombardo, M.V., Baron-Cohen, S.:** Autism. *Lancet*, 2014, 383, s. 896-910.
- Lai, M.C., Lombardo, M.V., Chakrabarti, B. Baron-Cohen, S.:** Subgrouping the autism "spectrum": reflections on DSM-5. *PLoS Biol*, 2013, 11, e1001544.
- Lakatosova, S., Dudova, L., Pivovarciova, A., Husarova, V., Babinska, K., Kubranska, A., Ostatnikova, D.:** Association with Autism of Two Polymorphisms in Gene Encoding Oxytocin Receptors in Slovakia. *Autism*, 2013, 3, 3, 1000121.
- Lutchmaya, S., Baron-Cohen, S., Raggatt, P.:** Foetal testosterone and vocabulary size in 18 – and 24-months-old infants. *Infant Behav. Dev.*, 2002, 24, s. 418-424.
- Modahl, C., Green, L., Fein, D., Morris, M., Waterhouse, L., Feinstein, C. et al.:** Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biological Psychiatry*, 43, 1998, s. 270–277.
- Noh, H.J., Ponting, C.P., Boulding, H.C., Meader, S., Betancur, C. et al.:** Network Topologies and Convergent Aetiologies Arising from Deletions and Duplications Observed in Individuals with Autism. *PLoS Genet.*, 2013, 9(6), e1003523.
- Pelphrey, K.A., Carter, E.J.:** Brain mechanisms for social perception: lessons from autism and typical development. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2008, 1145, s. 283-299.
- Pinto, D., Pagnamenta, A.T., Klei, L. et al.:** Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature*, 2010, 466/7304, s. 368-372.
- Pivovarčiová, A., Hnilicová, S., Ostatníková, D., Mace, F.C.:** Behaviorálne hodnotenie a liečba agresivity u detí s poruchami autistického spektra - prvá kazuistika na Slovensku. *Psychiatrie*, 2014, 18(2), s. 81-89.
- Preti, A., Melis, M., Siddi, S., Vellante, M., Doneddu, G., Fadda, R.:** Oxytocin and autism: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2014, 24(2), s. 54-68.
- Ronald, A., Hoekstra, R.A.:** Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 2011, 156B(3), s. 255-274.
- Rubenstein, J.L.:** Annual Research Review: Development of the cerebral cortex: implications for neurodevelopmental disorders. *J. Child. Psychol. Psychiatry*, 2011, 52(4), s. 339-355.
- Schmidtova, E., Kelemenova, S., Celec, P., Ficek, A., Ostatnikova, D.:** Polymorphisms in Genes Involved in Testosterone Metabolism in Slovak Autistic Boys. *The Endocrinologist*, 2010, 20(5), s. 245-249.
- Toro, R., Konyukh, M., Delorme, R. et al.:** Key role for gene dosage and synaptic homeostasis in autism spectrum disorders. *Trends Genet.*, 2010, 26(8), s. 363-372.
- Volkmar, F., Siegel, M., Woodbury-Smith, M., King, B., McCracken, J., State, M.:** American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. *J. Amer. Acad. Child & Adolescent Psychiatry*, 53, 2014, 2, s. 237- 257.
- Warren, J. Ami Klin.:** Attention to eyes is present but in decline in 2–6-month-old infants later diagnosed with autism. *Nature*, 2013, 504(7480), s. 427-431.
- Watts, T.J.:** The pathogenesis of Autism. *Clinical Medicine Pathology*, 2008, 1, s. 99-103.
- Wen, W., Wen, S.W.:** Expanding upon the 'extreme male brain' theory of autism as a common link between other major risk factors: a hypothesis. *Med. Hypotheses*, 2014, 82(5), s. 615-618.
- Wolf, J.J., Piven, J.:** Accelerating progress in autism through developmental research. *J. Nature Reviews Neurology*, 2014, 10, s. 431-432.
- Wolf, J.J., Piven, J.:** On the emergence of autism: Neuroimaging findings from birth to preschool. *Neuropsychiatry*, 3, 2013, s. 209-222.
- Yip, J., Soghomonian, J.J., Blatt, G.J.:** Decreased GAD67 mRNA levels in cerebellar Purkinje cells in autism: pathophysiological implications. *Acta Neuropathologica*, 2007, 113(5), s. 559-568.
- Zielinski, B.A., Prigge, M.B., Nielsen, J.A., Froehlich, A.L. et al.:** Longitudinal changes in cortical thickness in autism and typical development. *Brain*, 2014, 137(6), s. 1799-1812.

*Do redakcie došlo 10.2.2015.*