
Novinky v oblasti výzkumu dětského autismu

Hrdlička M.

Dětská psychiatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha,
přednosta doc. MUDr. M. Hrdlička, CSc.

Souhrn

Přehledová práce shrnuje nejnovější poznatky z oblasti strukturálních zobrazovacích metod, funkčních zobrazovacích metod a neuroanatomie a jejich vztah k psychopatologii dětského autismu. Zabývá se také časným vývojem autistické poruchy a přináší fakta vyvracející možnou souvislost autistické poruchy a očkování. V závěrečné části je diskutován význam nových poznatků pro poznání neurobiologie autismu a pro studium sociálního deficitu v psychiatrii.

Klíčová slova: dětský autismus, strukturální magnetická rezonance, funkční magnetická rezonance, časný vývoj, očkování, sociální deficit

Summary

Hrdlička M.: Childhood Autism: A Research Update

In the overview article, current knowledge in the field of structural imaging methods, functional imaging methods and neuroanatomy, and their relationship to the psychopathology of childhood autism is summarized. The article is also dealing with early development of the autistic disorder, and it brings facts contradicting possible relationship between autistic disorder and vaccination. In the final part, the importance of new knowledge for the neurobiology of autism, and for the research of social deficit in psychiatry is discussed.

Key words: childhood autism, structural MRI, functional MRI, early development, vaccination, social deficit.

Čes. a slov. Psychiat., 102, 2006, No. 1, pp. 24–30.

ÚVOD

Problematika dětského autismu se v posledních letech těší velkému výzkumnému zájmu. Expanze nových poznatků je neobyčejná. Praktickým důsledkem se stává stále rychlejší zastarávání souborných textů, které jsou k dispozici a dříve by mohly sloužit po desetiletí. Týká se to jak monografických [7, 21, 47] tak i učebních textů [20, 23, 31, 33, 35, 50]. Současný přehled má za cíl shrnout aktuální novinky posledních let s přihlédnutím k nejzávažnějším výzkumným směrům.

STRUKTURÁLNÍ ZOBRAZOVACÍ METODY A ABNORMÁLNÍ VÝVOJ AUTISTICKÉHO MOZKU

Celkový počet původních studií magnetické rezonance mozku (MRI) u dětského autismu v současnosti dosáhl počtu téměř padesáti. Výsledky jsou mnohdy vzájemně v rozporu, což metodologicky nepochybně souvisí s problematikou sestavení kontrolní skupiny. Důležitou rozvahou například je, zdali kontrolní skupina (kromě kontroly věku a pohlaví) má zahrnovat i kontrolu intelektu, tedy

adekvátní proporci mentálně retardovaných pacientů, a jakým způsobem. Někteří autoři si úkol ulehčili tím, že vyšetřovali pouze vysoce funkční autisty, což může být také hodnoceno jako nepřipustná forma selekce podsouboru. Variabilita výsledků MRI, bohužel, dosti přesně odpovídá variabilitě odpovědí jednotlivých výzkumníků na tyto metodologické otázky.

V roce 2004 byly publikovány dvě metaanalýzy dosavadních výsledků MRI studií [27, 41].

Tabulka 1 shrnuje základní výsledky těchto dvou prací a demonstruje, že v některých případech i při použití stejných výchozích primárních studií lze dojít k rozdílným závěrům.

Příkladem posunů v nazírání může být například otázka velikosti mozečku. Ještě v přehledových pracích z roku 2000 se uvádělo, že mozeček je u autistů menší oproti zdravým kontrolám [17]. V současnosti, na základě nejnovějších volumetrických studií, se obě citované metaanalytické studie shodují naopak na tom, že mozeček je zvětšen.

Jiným takovým příkladem může být otázka hipokampu. Zatímco ještě v roce 2004 se v přehledové studii Sokolové a Edwards-Brownové [41] uvádí, že hipokampus je zmenšen nebo beze změn, ve stejném roce se již objevila práce popisující

Tab. 1. Souhrn výsledků strukturální magnetické rezonance mozku.

Struktura/parametr	Sokol a Edwards-Brown [41]	Palmen a van Engeland [27]
Celkový mozkový objem	zvětšen	zvětšen (zejm. v dětství?)
Mozeček	zvětšen	zvětšen
Mozečkové laloky	87 % pacientů hypoplázie	nezměněny
	13 % hyperplázie	
Nucleus caudatus	zvětšení	nelze uzavřít
Corpus callosum	zmenšení	zmenšení
Hipokampus	zmenšení nebo beze změny	nelze uzavřít
Amygdala	zmenšení, zvětšení i beze změn	výsledky jsou nejasné, ale většina studií – zvětšení

opak. Dle této studie hipokampus byl významně zvětšen v dětství i adolescenci [39]. Autoři z toho vyvozují hypotézu, že abnormálně velký hipokampus může znamenat lepší paměťové funkce – a dokládají to výsledky jiné studie, že autistické děti se dokáží lépe naučit reprodukovat mapu než kontroly [6].

Studie Aylwardové z roku 2002 popsalas vývojové aspekty celkového mozkového objemu [2]. Podle této studie měli autisté až do 12. roku života významně větší objem mozku než zdravé kontroly, mezi 13.–18. rokem věku byl rozdíl nadále detekovatelný, ale ztratil již statistickou významnost. Po 19. roce se již celkový objem mozku u autistických pacientů a kontrol nijak nelišil.

Tyto informace lze doplnit údaji o vývoji obvodu hlavy. Autisté se nerodí s větším mozkiem než jejich zdraví vrstevníci, naopak. Jak nalezl Courchesne se spolupracovníky [9, 10], děti postižené autismem mají menší obvod hlavy při narození než zdravé děti (průměr na 25. percentilu), což je následováno excezivním růstem hlavy mezi 1.–2. měsícem a 6.–14. měsícem života. Na konci tohoto období mají autistické děti pak významně vyšší průměrný obvod hlavy, než je populační norma (84. percentil). Mezi 2.–3. rokem života má 90 % autistů objem mozku, který výrazně převyšuje normální batolata.

Současné práce naznačují, že vzorec abnormálního růstu mozku může být způsoben abnormálními mozkovými růstovými faktory [26]. Nelson a spol. [25] zkoumali neonatální krevní skvrny odebrané u dětí, u nichž byl později diagnostikován autismus, a u kontrol. Nalezl, že pacienti měli významně zvýšené hladiny vazoaktivního střevního peptidu, peptidu vztáženého ke genu kalcitoninu, neurotrofického faktoru derivovaného z mozku (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), a neurotrofinu 4/5. Tyto faktory jsou zapojeny do neurální proliferace, migrace, diferenciac a růstu.

Perry a spol. [28] referoval trojnásobné zvýšení brain-derived growth factor v předním mozku autistických pacientů studovaných post mortem. Tyto nálezy jsou nesporně interpretovatelné a vyplývá z nich možné vysvětlení pro období nadměrného růstu mozku u autismu.

FUNKČNÍ ZOBRAZOVACÍ METODY A SOUVISLOSTI SOCIÁLNÍHO DEFICITU U AUTISMU

Hlavní trend výzkumu se zaměřil na vzorce mozkové aktivace při expozici podnětovým obrázkům lidských tváří v kontrastu s obrázky neživých věcí (resp. abstraktních tvarů) u autistických pacientů v porovnání se zdravými kontrolami. Podstatné poznatky pro bližší porozumění autistickým symptomům přinesla klíčová studie funkční magnetické rezonance (fMRI) týmu R. Schultze z roku 2000 [37]. V této studii během expozice lidským tvářím (nikoli však neživým objektům) autisté vykazovali oproti zdravým kontrolám významně vyšší aktivaci v pravém gyrus temporalis inferior a menší aktivaci v pravém gyrus fusiformis (tj. gyrus occipitotemporalis lateralis dle anatom. nomenklatury). Autističtí pacienti vyhodnocovali tváře způsobem, který je u zdravých kontrol typický pouze pro zpracování informací o neživých předmětech.

Schultzova studie byla dále replikována a rozšířena desíti dalšími studiemi fMRI z let 2000–2004, pouze jediná z nich dané výsledky nepotvrdila [36]. U populace pacientů potvrdily významně menší aktivaci pravého fusiformního gyru a některé také našly oboustranně významně menší aktivaci amygdaly při expozici podnětovým obrazům lidských tváří. Tyto abnormality primárního zpracování zrakové informace pravděpodobně představují podstatný prvek patogeneze sociálního deficitu u autistické poruchy.

Zatím poslední z těchto fMRI studií, práce Pierceové a spol. [29], si navíc položila otázku, existuje-li rozdíl při expozici tvářím známým a neznámým. Předchozí studie pochopitelně pracovaly se standardními podnětovými obrázky, tedy fotografiemi neznámých tváří. Ve studii bylo zjištěno, že při expozici známým tvářím dochází i u autistických pacientů k výraznější aktivaci amygdaly, což autoři interpretují, že „tato struktura může reagovat na stimuly s odměňující hodnotou... a ty mohou zvýšit pozornost a motivaci autistických pacientů.“ Teoretický význam tohoto zjištění pro koncipování budoucích nácvikových a rehabilitačních programů je zřejmý.

Tyto nálezy podnítily výzkum zpracování zrakové informace i u jiných psychiatrických diagnóz. Zatím se zdá, že vzorec podobný dětskému autismu (hypoaktivaci pravého fusiformního gyru a oboustranně amygdaly lze nalézt i u schizofrenie [1, 30]. Někteří autoři navrhuji, že deficity sociální kognice pozorované u autismu a schizofrenie mohou mít stejnou biologickou bázi [1]. Abnormální, ale autismu nepodobný vzorec mozkové aktivity, vykazují pacienti s depresí [44] a bipolární poruchou [43]. Nebyly naopak nalezeny odchylky u pacientů se schizotypální poruchou osobnosti [11].

Neuroanatomie a psychopatologie

Baumanová a Kemper [4] přinesli přehledné zpracování neuroanatomických nálezů u autismu. Konstatovali, že žádná z publikovaných autopsií nepopsala jakékoli hrubé abnormality.

V oblastech předního mozku zahrnujících hipokampus, subiculum, entorhinální kortex, amygdalu, mamilární tělíska, přední cingulární gyrus a septum (tedy struktury, které zahrnují velkou část limbického systému) byla nalezena následující mikroskopická patologie: redukováná velikost neuronů a zvýšená buněčná denzita (zvýšený počet neuronů na jednotku objemu). Golgiho analýza CA1 a CA4 pyramidálních neuronů ukázala sníženou komplexitu a rozsah dendritických větví v těchto buňkách.

V mozečku – bez ohledu na věk, pohlaví nebo kognitivní schopnosti – bylo nalezeno snížení počtu Purkyněho buněk, primárně zahrnující posterolaterální neocerebellární kortex a přilehlý archicerebellární kortex.

Podobný nález byl ve spodní olivě v mozkovém kmeni, ale počet neuronů zde byl zachován.

Nálezy svědčí o tom, že alespoň některé z abnormalit jsou prenatálního původu. Klinikopatologicky se tyto nálezy nezdají být degenerativní a mohou odrážet pokus mozku o kompenzaci jeho abnormálních obvodů [4].

Rozsáhlý souborný materiál na téma vztahu neuroanatomie a psychopatologie přinesl Baron-Cohen se spolupracovníky v článku nazvaném Amygdalární teorie autismu [3]. Svůj příspěvek začíná přiblížením konceptu sociální inteligence.

Myšlenka, že sociální inteligence může být nezávislá na obecné inteligenci, vychází ze čtyř zdrojů:

1. Existují jedinci, kteří jsou schopni značného porozumění ne-sociálnímu světu (např. fyzika, matematika, inženýrství), pro něž je ale sociální svět nesrozumitelný.

2. Existuje i opačný typ jedinců – lidé, kteří nemají potíže s porozuměním sociálnímu světu, ale pro které je nesnadné řešit úkoly ne-sociálního světa.

3. Určité typy mozkového poškození (např. amygdaly) mohou způsobit selektivní zhoršení sociálního úsudku.

4. Mnozí primatologové nyní věří, že řešení sociálních problémů bylo klíčovou silou evoluce inteligence primátů.

Neurální základ sociální inteligence byl poprvé navržen Brothersovou [5]. Navrhla na základě studií animálních lézí a neurologických studií, že sociální inteligence je funkcí tří oblastí, které nazvala „**sociálním mozkem**“: amygdaly, orbito-frontálního kortexu a temporálního sulcus a gyrus superior.

Amygdala (AMG) je souborem jader. Je propojena s mnoha mozkovými oblastmi jako je neocortex, bazální přední mozek, limbické striatum (ncl. accumbens a ventrální pallidum), s neostriálními strukturami (ncl. caudatus a putamen), hipokampální formací a claustrem.

Amygdalární jádra lze rozdělit do tří klusterů:

1. Hluboká jádra (laterální, bazální, accesorní a paralaminární), která mají největší propojenost se zpracováním sensorických informací.

2. Povrchové oblasti (mediální, anteriorní a posteriorní kortikální jádra), která mají hrát roli v mateřském a sexuálním chování.

3. Jiná jádra (centrální, přední amygdaloidní area, amygdalárně-hipokampální area a interkalární jádra). Z nich byla studována pouze centrální jádra a zdá se, že ovlivňují mozkový kmen (zprostředkovávají kardiovaskulární a respirační odpověď během strachu).

Z hlediska neurochemie má AMG nejvyšší denzitu benzodiazepinových/GABA receptorů a také značný podíl opiatových receptorů. Obsahuje rovněž serotoninergní, dopaminergní, cholinergní a noradrenergní buňky a dráhy [3].

Z hlediska funkčního AMG ovlivňuje pudové chování a související emoce. V ovlivnění pudového chování AMG moduluje hipokampus. Při stimulaci animální AMG zvířata zastavují dosavadní činnost a zbystrují pozornost, to je následováno obranou, bojem nebo útekem. U lidí je nejběžnější emocií po stimulaci AMG strach, sdružený s autonomní reakcí (dilatací zornic, uvolněním adrenalinu a zvýšenou tepovou frekvencí). Bilaterální destrukce AMG způsobuje pokles agrese, kdy jsou zvířata popisována jako krotká a mírná. Opice s lézí AMG se stávají sociálně izolované [3].

Kliver a Bucy [22] popsali u opic, že velké leze předního temporálního laloku (zahrnující AMG, hipokampální formaci a temporální kortex) produkovaly syndrom, který zahrnul následující symptomy:

- tendence k nadměrné reakci na všechny objekty,
- hypoemocionalitu,
- ztrátu strachu,
- hypersexualitu (excesivní masturbaci, kopulaci s předměty, felaci bez ohledu na pohlaví),
- hyperoralitu (zkoumání objektů ústy, nikoli rukama),

– v některých případech neschopnost poznávat objekty.

Jak ukázaly následné práce, leze temporálního kortexu souvisely s vizuálními deficity, zatímco leze AMG s emocionálními, orálními a sexuálními deficity. Z dnešního pohledu se Kluver-Bucyho syndrom zdá být dobrým animálním modelem autismu [18].

Neurovizuální studie u lidí ukazují, že AMG je aktivována, jestliže jsou dekodovány signály sociálního významu, jako je pohled, rozpoznávání výrazu (zvl. strachu) a pohybů těla. Pacienti s lezí AMG vykazují poškození sociálního úsudku, které bylo přirovnáno k „získanému autismu“ [42].

ČASNÝ VÝVOJ

Výzkumná pozornost časnému vývoji se nejčastěji pojí s koncepční otázkou jak snížit věkovou hranici pro spolehlivé stanovení diagnózy dětského autismu (v současnosti se spolehlivá věková hranice pohybuje mezi 2. a 3. rokem života).

Jednou cestou je analýza domácích rodinných videozáznamů v rodinách s autistickými dětmi. Škála The Behavioral Summarized Evaluation Scale, aplikovaná na 40 domácích videí dětí, diagnostikovaných později jako mající poruchu autistického spektra, ukázala, že 87,5 % dětí vykazovalo symptomy již v prvním roce života. Pouze malá skupina (12,5 % dětí) byla kompletně prostá symptomů. Pozorované symptomy byly: stažení, špatná sociální iniciativa, hypoaktivita, chybění emoční modulace [24].

Jinou cestou je longitudinálně sledovat vysoce rizikové děti, které mají autistického sourozence. Ve studii Zwaigenbauma a spol. [52] výsledky ukázaly, že ve 12 měsících věku bylo možné děti později diagnostikované jako autistické odlišit od neautistických sourozenců a nízkorizikových kontrol na základě:

1. Několika specifických behaviorálních markerů, jako jsou: atypie v očním kontaktu a vizuálním sledování, přerušování vizuální pozornosti, orientace na jméno, imitace, sociální úsměv, reaktivita, sociální zájem a afekt, sensoricky orientovaná chování.

2. Prolongované latence k přerušování vizuální pozornosti.

3. Charakteristického vzorce časného temperamentu, s vyznačenou pasivitou a sníženou úrovní aktivity v 6 měsících, následované extrémní reakcí na nepohodu, tendencí fixace na objekty v okolí a sníženou expresí afektu ve 12 měsících.

4. Opožděné expresivní a receptivní řeči.

Pokusem o porovnání rodičovských údajů, herní interakce a standardního diagnostického procesu byla práce dánských autorů [46]. Ještě před diagnostickým zhodnocením byly děti, posílané k vyšetření s podezřením na autismus, pozorovány

v semistrukturované herní interakci a byla pořízena anamnéza s rodiči. Skupina obsahovala i kontroly, u nichž autismus nebyl prokázán. Rodičovské zprávy přinášely jen málo rozlišovacích znaků poruch autistického spektra před 2. rokem života:

- nepomohlo, když při křiku dítěte bylo vzato do náručí,
- bylo těžké najít způsob uklidnění dítěte a uvedení do pohody,
- dítě mělo specifické stereotypní pohyby prstů a ruky.

Profesionální pozorování v semistrukturované herní interakci našlo několik rozlišovacích znaků pro 2 a 3leté děti:

- odpověď úsměvem na úsměv,
- odpověď na jméno,
- sleduje ukazování,
- vypadá, že „čte“ obličej,
- začíná vyzývající verbální a neverbální chování,
- funkční hra.

PROBLEMATIKA OČKOVÁNÍ

V posledním desetiletí byla rovněž zvýšená pozornost věnována hypotézám o možné spojitosti mezi vznikem dětského autismu a prodělaným očkováním. Pozornost se zaměřila jednak na otázku samotné vakcinace trojkombinací MMR (measles, spalničky – mumps, příušnice – rubella, zarděnky), jednak na otázku thimerosalu, konzervační látky obsažené ve vakcínách. Velmi podrobný přehled problematiky přinesl v současnosti nestor světové dětské psychiatrie M. Rutter [32]. Dovolíme si jeho analýzu v následujícím textu přiblížit.

1. Vztah poruch autistického spektra a očkování vakcínou MMR

V roce 1998 Wakefield a spol. [49] nastolili otázku kauzální souvislosti mezi užitím vakcíny MMR a začátkem poruch autistického spektra s chronickou enterocolitis. Důraz byl kladen na předpokládanou úzkou časovou souvislost mezi podáním vakcíny a začátkem autismu. Mezi 12 referovanými případy byl u 9 interval mezi expozicí MMR a prvními behaviorálními symptomy 2 týdny nebo méně.

Taylor a spol. [45] studovali hypotézu akutního efektu v registrech osmi zdravotních obvodů v Londýně. Výsledky neukázaly časovou souvislost mezi vakcinací a začátkem autismu. Podobně ani vývojová regrese, která byla zdůrazněna v původním reportu, neměla časovou souvislost.

Později byly stížnosti modifikovány a zahrnuly možnost pozdního nebo chronického začátku po podání MMR. Farrington a spol. [12] reanalyzovali Taylorova data z roku 1999 a rovněž nenašli souvislost.

Další vlna argumentů spočívala v tom, že exis-

tuje časová souvislost mezi zahájením MMR vakcinace a obecným nárůstem autismu [48]. Několik dalších studií tuto hypotézu nepotvrdilo. Klíčová však byla data z Japonska, kde byla MMR vakcinace zastavena počátkem 90. let kvůli pochybnostem o komponentě příušnic. Pokud by spojitost existovala, pak by po zastavení vakcinace měl následovat pokles incidence autismu. To se nestalo [19]. Jiný důkaz pochází z Dánska, kde byla na podkladě podrobného registru v letech 1991–1998 studována dětská populace 440 tisíc očkovaných dětí a 96 tisíc neočkovaných dětí. Nebyl nalezen žádný rozdíl mezi oběma skupinami v incidenci autismu.

2. Vztah poruch autistického spektra a thimerosalu

Thimerosal je konzervační látka ve vakcínách obsahující rtuť. Chemicky se jedná o sodnou sůl ethyl-merkuriethiosalicylové kyseliny, sumární vzorec je $C_9H_9HgNaO_2S$. Situace je rozdílná od výhrad k vakcinaci MMR, protože argument je biologicky více přijatelný. Rtuť ve vysoké dávce skutečně může působit neurovývojové poškození. Výzkum je komplikován tím, že thimerosal je přítomen v několika rozdílných vakcínách a je tak podáván mnohokrát během prvního roku dítěte. Je také nejasné, zdali by risk měl být primárně z akutního efektu relativně vysoké dávky, nebo více z kumulativního efektu rtuti.

Geier a spol. [15] našli při rozboru údajů z Vaccine Adverse Events Reporting Systém (VAERS), že větší incidence jak autismu tak neurovývojových poruch byla ve skupině s vyšší expozicí rtuti.

Kontrární jsou data z Dánska, kde od roku 1970 byla jedinou vakcínou obsahující thimerosal vakcína proti pertussi. Mezi roky 1992–1997 byla tato vakcína užívána bez thimerosalu, a pak nahrazena nebuněčnou vakcínou. Bylo možné, díky přesnosti dánského registru, porovnat osoby očkované s thimerosalem a bez něj. Nebyl nalezen rozdíl v incidenci ASD mezi oběma skupinami. Odstranění thimerosalu z vakcín bylo následováno zvýšenou incidencí ASD, nikoli poklesem.

V USA naopak zátěž thimerosalem během 90. let stoupala, nicméně tendence nárůstu autismu byla stejná jako v Dánsku a Švédsku, kde byl naopak úplně vyřazen.

Rutter nakonec svou analýzu uzavírá, že se nepodařilo prokázat souvislost mezi incidencí autismu na jedné straně a očkováním MMR nebo thimerosalem na straně druhé.

POPULARIZACE PROBLEMATIKY

Odbočme nakonec na malou chvíli od linie výzkumu a podívejme se na oblast popularizace problematiky. Učinit autistické narušení srozumitel-

elné širší odborné i laické veřejnosti je nesporně důležitý úkol. Autismu je tak nesnadné porozumět také proto, že nemá svůj předobraz ve světě normální lidské zkušenosti, jako ho mají například deprese nebo úzkosti. Zvláštní význam má pak zprostředkování takového porozumění pro rodiny autistických dětí.

Ve světě vychází velké množství popularizačních knih o autismu, které rodičům i schopnějším autistickým pacientům (tzv. vysoce funkčním autistům nebo pacientům s Aspergerovým syndromem) poskytují informace o autistickém postižení i rady pro konkrétní životní situace, jimž musí čelit (studium na střední nebo vysoké škole, hledání zaměstnání, partnerské vztahy atd.). V České republice je pozornost těmto tématům, bohužel, stále okrajová. I tak bychom rádi upozornili na dva tituly přeložené do češtiny, které mohou zájemce přitažlivou formou seznámit s jinak těžko pochopitelným vnitřním světem autistů.

První knihou je Antropoložka na Marsu slavného amerického neurologa Olivera Sackse [34]. Autismu jsou věnovány poslední dva ze sedmi esejů knihy. Esej Géniové je uveden úvahou o tzv. „geniálních idiotech“ z historie a dochází k závěru, že to byli zřejmě nejčastěji autisté, ještě dávno předtím, než byla diagnóza autismu poprvé popsána. Autor vypráví o geniálním autistickém kreslíři Stephenovi Wiltshirovi a text je doprovázen i ukázkami kreseb. Esej Antropoložka na Marsu je věnován americké veterinářce Dr. Temple Grandinové, kterou autor označuje za „snad nejpozoruhodnější autistickou osobnost“ vůbec. Dr. Grandinová dosáhla mimořádných úspěchů ve veterinární medicíně proto, že díky svému postižení dokáže lépe rozumět zvířatům než lidem.

Novela Marka Haddona Podivný případ se psem [16] je fiktivním příběhem patnáctiletého autisty Christophera, který napodobuje svůj vzor, Sherlocka Holmese, a snaží detektivně rozřešit záhadu zabitého psa. Při svém pátrání se však ztrácí v předivu složitých sociálních vztahů, jímž není schopen rozumět. Kniha se stala literární událostí, obletěla svět a ve Velké Británii byla zvolena Knihou roku 2003 v rámci prestižní Whitbreadovy ceny.

DISKUSE

Dětský autismus se spolu s ADHD (Attention – Deficit/Hyperactivity Disorder) stal centrem intenzivního neurobiologického výzkumu v pedopsychiatrii nepochybně proto, že na rozdíl od jiných pedopsychiatrických poruch ho nelze adekvátně zkoumat na dospělých modelech, jako např. lze zkoumat schizofrenii nebo částečně i deprese.

V posledních letech jsme byli svědky takového

nárůstu poznatků, že bylo možno již postavit nové hypotézy o patogenezi a vývoji autistické poruchy. Schultz [36] se domnívá, že sociální deficit je primárním a klíčovým autistickým deficitem a na něj by se tedy měla zaměřit výzkumná pozornost. Lze to doložit tím, že zatímco známky sociální dysfunkce jsou zřetelné během prvních 6–12 měsíců života, obavy kolem vývoje řeči se objevují až kolem dovršeného prvního roku života a omezené zájmy a repetitivní chování se častěji objevují a intenzifikují až mezi 2.–4. rokem života.

Poprvé na poli autismu se podařilo replikovat neurofunkční marker poruchy – hypoaktivaci fusiformního gyru (FG), resp. ještě přesněji – jeho laterální oblasti nazývané fusiform face area (FFA). Tato oblast je více stimulována lidskými tvářemi než jakoukoli jinou kategorií zobrazení [38]. Zatímco individuální osoby mohou, ale nemusejí vykazovat aktivaci FG vlevo při percepci obličejů, skupinové výsledky vždy ukazují, že pravostranná aktivace FG je větší. Predominance pravostranné aktivace je konzistentní s poznáním, že pravá hemisféra je více než levá zaujata sociálními procesy [40, 51].

Gauthier [13, 14] ukázal ve dvou elegantních fMRI studiích, že FFA odpovídá preferenčně na jakoukoli třídu objektů, pro kterou je pokusná osoba perceptuální „expert“. Např. pro ptáčníky je FFA aktivována mnohem více při pohledu na ptá-

ky než na auta, zatímco opak je pravdou pro odborníky na auta. Normální mladí dospělí mohou také zvýšit aktivitu jejich FFA v reakci na třídu nových objektů skrze extenzivní perceptuální trénink.

Schultz [36] navrhuje v patogenezi dětského autismu zaměřit pozornost na roli amygdaly. Existuje hypotéza, která by si zasloužila testování, že totiž amygdala je odpovědná za zmenšenou pozornost obličejům, jak je pozorováno v prvních měsících života autistických dětí. Toto může být prvním selháním v kaskádě vývojových sociálních problémů. Vrozená abnormalita amygdaly může vést k selhání orientace na klíčové sociální stimuly jako jsou obličejové, a tím zabránit vývoji toho typu obličejové expertízy, jaká je zprostředkována FFA.

Stále více se zdá, že dětský autismus je vhodnou a modelovou poruchou pro výzkum sociálního deficitu. Tato možnost je podporována nálezy, že mírnější formy sociálních deficitů autistického typu jsou v obecné populaci nalézány u 1,4 % chlapců a 0,3 % děvčat [8]. Do budoucna proto nelze vyloučit ani obecnější přesahy získaných znalostí směrem k jiným psychiatrickým poruchám se sociálními deficitemi.

Podpořeno výzkumným záměrem FN Motol 00064203.

LITERATURA

1. **Abdi, Z., Sharma, T.:** Social cognition and its neural correlates in schizophrenia and autism. *CNS Spectr.*, 9, 2004, pp. 335–343.
2. **Aylward, E. H., Minshew, N. J., Field, K. et al.:** Effects of age on brain volume and head circumference in autism. *Neurology*, 59, 2002, pp. 175–183.
3. **Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Bullmore, E. T. et al.:** The amygdala theory of autism. *Neurosci. Biobehav. Reviews*, 24, 2000, pp. 355–364.
4. **Bauman, M. L., Kemper, T. L.:** Neuroanatomic observation of the brain in autism: a review and future directions. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 23, 2005, pp. 183–187.
5. **Brothers, L.:** The social brain: a project for integrating primate behaviour and neurophysiology in a new domain. *Concepts Neurosci.*, 1, 1990, pp. 27–51.
6. **Caron, M. J., Mottron, L., Rainville, C., Chouinard, S.:** Do high functioning persons with autism present superior spatial abilities? *Neuropsychologia*, 42, 2004, pp. 467–481.
7. **Cohen, D. J., Volkmar, F. R.:** Handbook of autism and pervasive developmental disorders. 2. vyd., New York, John Wiley and Sons, 1997, 1092 p.
8. **Constantino, J. N., Todd, R. D.:** Autistic traits in the general population. *Arch. Gen. Psychiatry*, 60, 2003, pp. 524–530.
9. **Courchesne, E., Carper, R., Akshoomoff, N.:** Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA*, 290, 2003, pp. 337–344.
10. **Courchesne, E., Redcay, E., Kennedy, D. P.:** The autistic brain: birth through adulthood. *Curr. Opin. Neurology*, 17, 2004, pp. 489–496.
11. **Dickey, C. C., McCarley, R. W., Voglmaier, M. M. et al.:** A MRI study of fusiform gyrus in schizotypal personality disorder. *Schizophr. Res.*, 64, 2003, pp. 35–39.
12. **Farrington, C. P., Miller, E., Taylor, B.:** MMR and autism: further evidence against a causal association. *Vaccine*, 19, 2001, pp. 3632–3635.
13. **Gauthier, I., Tarr, M. J., Anderson, A. W. et al.:** Activation of the middle fusiform face area increases with expertise in recognizing novel objects. *Nature Neurosci.*, 2, 1999, pp. 568–573.
14. **Gauthier, I., Skudlarski, P., Gore, J. C. et al.:** Expertise for cars and birds recruits brain areas involved in face recognition. *Nature Neurosci.*, 3, 2000, pp. 191–197.
15. **Geier, M. R., Geier, D. A.:** Neurodevelopmental disorders after thimerosal – containing vaccines: a brief communication. *Exp. Biol. Med.*, 228, 2003, pp. 660–664.
16. **Haddon, M.:** Podivný případ se psem. 1. vyd., Praha, Argo, 2003, 175 s.
17. **Hendren, R. L., DeBacker, I., Pandina, G. J.:** Review of neuroimaging studies of child and adolescent psychiatric disorders from the past 10 years. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 39, 2000, pp. 815–828.
18. **Hetzler, B., Griffin, J.:** Infantile autism and the temporal lobe. *J. Autism Dev. Disord.*, 9, 1981, pp. 153–157.
19. **Honda, H., Shimizu, Y., Rutter, M.:** No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study. *J. Child Psychol. Psychiatry*, 46, 2005, pp. 572–579.
20. **Hort, V., Hrdlička, M., Kocourková, J., Malá, E.:** Dětská a adolescentní psychiatrie. 1. vyd., Praha, Portál 2000, 496 s.

21. **Hrdlička, M., Komárek, V.:** Dětský autismus. 1. vyd. Praha, Portál, 2004, 208 s.
22. **Kluver, H., Bucy, P.:** Preliminary analysis of function of the temporal lobe in monkeys. *Arch. Neurol.*, 42, 1939, pp. 979–1000.
23. **Lewis, M.:** Child and adolescent psychiatry: A comprehensive textbook. 2. vyd., Baltimore, Williams and Wilkins, 1996, 1298 p.
24. **Maestro, S., Muratori, F., Cesari, A. et al.:** Course of autism signs in the first year of life. *Psychopathology*, 38, 2005, pp. 26–31.
25. **Nelson, K. B., Grether, J. K., Croen, L. A. et al.:** Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Ann. Neurol.*, 49, 2001, pp. 597–606.
26. **Nicholson, R., Szatmari, P.:** Genetic and neurodevelopmental influences in autistic disorder. *Can. J. Psychiatry*, 48, 2003, pp. 526–537.
27. **Palmen, S. J. M. C., van Engeland, H.:** Review of structural neuroimaging findings in autism. *J. Neural Transm.*, 111, 2004, pp. 903–929.
28. **Perry, E. K., Lee, M. L. W., Marzin-Ruiz, C. M. et al.:** Cholinergic activity in autism: abnormalities of the cerebral cortex and basal forebrain. *Am. J. Psychiatry*, 158, 2001, pp. 1058–1066.
29. **Pierce, K., Haist, F., Sedaghat, F., Courchesne, E.:** The brain response to personally familiar faces in autism: findings of fusiform activity and beyond. *Brain*, 127, 2004, pp. 2703–2716.
30. **Quintana, J., Wong, T., Ortiz-Portillo, E. et al.:** Right lateral fusiform gyrus dysfunction during facial information processing in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 53, 2003, pp. 1099–1112.
31. **Raboch, J., Zvolský, P.:** Psychiatrie. 1. vyd., Praha, Galén, 2001, 622 s.
32. **Rutter, M.:** Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatr.*, 94, 2005, pp. 2–15.
33. **Rutter, M., Taylor, E.:** Child and adolescent psychiatry. 4. vyd., Oxford, Blackwell Publishing, 2002, 1209 s.
34. **Sacks, O.:** Antropoložka na Marsu. 1. vyd., Praha, Mladá fronta, 1997, 256 s.
35. **Sadock, B. J., Sadock, V. A.:** Kaplan and Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. 7. vyd., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 3500 p.
36. **Schultz, R. T.:** Developmental deficits in social perception in autism: the role of amygdala and fusiform face area. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 23, 2005, pp. 125–141.
37. **Schultz, R. T., Gauthier, I., Klin, A. et al.:** Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry*, 57, 2000, pp. 331–340.
38. **Schultz, R. T., Grelotti, D. J., Klin, A. et al.:** The role of fusiform face area in social cognition: implications for the pathobiology of autism. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 358, 2003, pp. 415–427.
39. **Schumann, C. M., Hamstra, J., Goodlin-Jones, B. L. et al.:** The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *J. Neurosci.*, 24, 2004, pp. 6392–6401.
40. **Siegal, M., Carrington, J., Radel, M.:** Theory of mind and pragmatic understanding following right hemisphere damage. *Brain Lang.*, 53, 1996, pp. 40–50.
41. **Sokol, D. K., Edwards-Brown, M. E.:** Neuroimaging in autistic spectrum disorders. *J. Neuroimaging*, 14, 2004, pp. 8–15.
42. **Stone, V.:** The role of the frontal lobes and the amygdala in theory of mind. In: Baron-Cohen, S., Tager-Flusberg, H., Cohen, D. (eds.) *Understanding other mind: Perspectives from autism and developmental cognitive neuroscience.* Oxford, Oxford University Press, 2000.
43. **Strakowski, S. M., Adler, C. M., Holland, S. K., DelBello, M. P.:** A preliminary fMRI study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 29, 2004, pp. 1734–1740.
44. **Surguladze, S., Brammer, M. J., Keedwell, P., Giampietro, V. et al.:** A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol. Psychiatry*, 57, 2005, pp. 201–209.
45. **Taylor, B., Miller, E., Farrington, C. P. et al.:** Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet*, 353, 1999, pp. 2026–2029.
46. **Trillingsgaard, A., Sorensen, E. U., Nemeč, G., Jorgensen, M.:** What distinguish autism spectrum disorders from other developmental disorders before the age of four years? *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 14, 2005, pp. 65–72.
47. **Volkmar, F. R.:** Autism and pervasive developmental disorders. 1. vyd., Cambridge, Cambridge University Press, 1998, 278 p.
48. **Wakefield, A. J.:** MMR vaccination and autism. *Lancet*, 354, 1999, pp. 949–950.
49. **Wakefield, A. J., Murch, S. H., Anthony, A. et al.:** Ileal – lymphoid – nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*, 351, 1998, pp. 637–641.
50. **Wiener, J. M.:** Textbook of child and adolescent psychiatry. 2. vyd., Washington, D.C., American Psychiatric Press, 1997, 940 p.
51. **Winner, E., Brownell, H., Happé, F. et al.:** Distinguishing lies from jokes: theory of mind deficits and discourse interpretation in right hemisphere brain – damaged patients. *Brain Lang.*, 62, 2002, pp. 89–106.
52. **Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Rogers, T. et al.:** Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 23, 2005, pp. 143–152.

Dodáno redakci: 26. 9. 2005

Po skončení recenzního řízení: 26. 10. 2005

*Doc. MUDr. Michal Hrdlička, CSc.
Dětská psychiatrická klinika 2. LF UK
a FNM
V Úvalu 84
150 06 Praha 5 – Motol*