

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Neuromediátory u poruch autistického spektra

Neurotransmitters in autism spectrum disorders

Jana Pavlosková

Vedoucí bakalářské práce: doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2021

Poděkování

Chtěla bych hlavně poděkovat doc. MUDr. Josefovi Herinkovi, DrSc. za vstřícný přístup, odborné vedení, poskytnuté informace, rady a trpělivost. Dále bych ráda poděkovala Evě Velecké a rodině za nekonečnou podporu.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal(a), jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové 19. dubna 2021

Jana Pavlosková

Abstrakt

Autor: Jana Pavlosková

Název bakalářské práce: Neuromediátory u poruch autistického spektra

Bakalářská práce

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Zdravotnická bioanalytika

Poruchy autistického spektra (PAS) jsou komplexní neurobehaviorální a neurovývojové poruchy, které charakterizuje triáda problémových oblastí. Na patofyziologii PAS se podílejí environmentální a genetické faktory, které vyvolávají výskyt abnormalit v oblastech neuroanatomie a neurochemie v relativně brzkých stádiích vývoje centrální nervové soustavy. Cílem práce je hlavně vymezení nejmodernějších a hlavních poznatků o neuroanatomických a neurochemických změnách v etiologii PAS. Záměrem v oblasti neuroanatomie bylo definovat, jaké morfologické změny v mozku by mohly napomáhat vzniku PAS. Jedná se zejména o průkaz abnormalit v limbickém systému, a to v amygdale a hipokampu. U většiny jedinců se objevuje abnormální velikost hlavy, což může způsobovat trvalé změny v konektivitě center a funkčních oblastí mozku. Oblast neurochemie je zaměřena na glutamát, kyselinu gama aminomáselnou, serotonin, oxytocin, arginin-vasopresin, noradrenalin, acetylcholin, dopamin, N-acetylasparagovou kyselinu, endogenní opioidy, melatonin a vitamin D. Celkově se zdá, že ústřední význam v PAS by mohl mít serotonin. Slibné oblasti hodné další pozornosti dále zahrnují možné abnormality v systému glutaminu, kyseliny gama aminomáselné, oxytocinu, dopaminu a melatoninu. V současnosti je uváděno několik teorií vzniku PAS, které jsou sice podpořeny značným množstvím studií, ale neexistuje žádný specifický neurochemický biomarker nebo neuroanatomická abnormalita, které by umožňovaly stanovit jasnou diagnózu. Dosavadní možnosti farmakoterapie jsou rovněž omezené a nejsou žádné dostatečně účinné léky na léčbu základních příznaků PAS.

Klíčová slova: Poruchy autistického spektra, neuroanatomie, neurochemie

Abstract

Author: Jana Pavlosková

Title: Neurotransmitters in autism spectrum disorders

Bachelor's thesis

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec králové

Medical Bioanalytics

Autism spectrum disorders (ASD) are complex neurobehavioral and neurodevelopmental disorders that are characterized by a triad of impairments. The pathophysiology of ASD involves environmental and genetic factors that cause abnormalities in the areas of neuroanatomy and neurochemistry in the relatively early stages of central nervous system development. The aim of the work is mainly focused on defining the most modern and main findings from studies on neuroanatomical and neurochemical changes in the etiology of ASD. The goal in the field of neuroanatomy was to define what morphological changes in the brain could contribute to the development of ASD. In particular, there is the detection of abnormalities in the limbic system, namely in the amygdala and hippocampus. In most individuals, an abnormal size of head occurs, which can cause permanent changes in the anatomical connectivity of the centers and functional areas of brain. The field of neurochemistry is mainly focused on glutamate, gamma aminobutyric acid, serotonin, oxytocin, arginine-vasopressin, noradrenaline, acetylcholine, dopamine, N-acetylaspartic acid, endogenous opioids, melatonin and vitamin D. Overall, most evidence of a role in ASD appears to relate to serotonin. Promising areas of suitable additional attention further include possible abnormalities in the glutamine, gamma aminobutyric acid, serotonin, oxytocin, dopamine and melatonin systems. Several theories of the origin of ASD are currently presented, which are supported by a large number of studies, but there is no specific neurochemical biomarker or neuroanatomical abnormality that would make a clear diagnosis. The current pharmacotherapy options are very limited and there are no sufficiently effective drugs to treat the basic symptoms of ASD.

Key words: Autism Spectrum Disorders, neuroanatomy, neurochemistry

Obsah

1	Úvod a cíle	8
2	Poruchy autistického spektra	9
2.1	<i>Prevalence</i>	9
2.2	<i>Etiopatogeneze</i>	10
2.2.1	Genetický vliv	10
2.2.2	Environmentální faktory	11
2.2.3	Rizikové těhotenství	12
2.3	<i>Triáda problémových oblastí u PAS</i>	13
2.3.1	Sociální interakce a chování	13
2.3.2	Komunikace	14
2.3.3	Hry, představivost	15
2.4	<i>Dělení autismu na základě funkčnosti</i>	16
2.4.1	Vysoce funkční autismus	16
2.4.2	Středně funkční autismus	17
2.4.3	Nízko funkční autismus	17
3	Klasifikační systém	18
4	Neurobiologie PAS	19
4.1	<i>Neuroanatomie PAS</i>	20
4.1.1	Teorie nedostatečné propojenosti u PAS	24
5	Moderní možnosti diagnostiky PAS	26
5.1	<i>Dotazníkové metody</i>	26
5.2	<i>Zobrazovací techniky</i>	27
6	Neurochemie PAS	29
6.1	<i>Kyselina gama aminomáselná (GABA)</i>	29
6.2	<i>Glutamát</i>	32
6.3	<i>Serotonin (5-HT)</i>	33

6.4	<i>Dopamin</i>	35
6.5	<i>Noradrenalin</i>	36
6.6	<i>Acetylcholin (ACh)</i>	37
6.7	<i>Endogenní opioidy</i>	38
6.8	<i>N-acetylasparagová kyselina (NAA)</i>	38
6.9	<i>Oxytocin, arginin-vazopresin (AVP)</i>	39
6.10	<i>Melatonin</i>	40
6.11	<i>Vitamin D</i>	42
7	Současné možnosti terapie PAS	44
7.1	<i>Farmakoterapie PAS</i>	44
7.1.1	Stimulanty	44
7.1.2	Antipsychotika 1. generace	45
7.1.3	Antipsychotika 2. generace (atypická).....	45
7.1.4	Antidepresiva	45
7.2	<i>Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) u PAS</i>	46
8	Závěry	47
9	Zkratky	49
10	Seznam obrázků	51
11	Zdroje	52

1 Úvod a cíle

Poruchy autistického spektra (PAS) patří mezi neurovývojové poruchy, protože vznikají na základě abnormálního vývoje mozku. Jedná se o nejčastější poruchy chování v dětském věku. Jsou to složité a komplexní vady, u kterých dochází k postižení mnoha psychických funkcí. Tyto vady jsou podmíněny geneticky či metabolicky.

PAS jsou zejména předznačeny narušenou sociální interakcí, sníženou schopností v navazování vztahů, stereotypními a abnormálními vzorci chování, zúžením zájmů a narušenou komunikací. Díky vrozené poruše mozku je pro dítě těžší porozumět podnětům, které vidí, slyší a prožívá. Nevyskytují se fyzické vady, proto dítě zdánlivě vypadá zdravě a diagnostika není vždy jednoznačná. Dovednosti mohou úplně chybět, nebo být jen velmi opožděné. Bohužel v řadě případů jedinec není schopen samostatného života, a proto představuje větší či menší zátěž pro rodinu. Časná diagnostika PAS může pomoci k redukci průvodních symptomů a zlepšit prognózu postiženého dítěte. Proto je v současné době problematice PAS věnována zvýšená pozornost nejen pedagogů a dětských psychologů, ale i psychiatrů, pediatrů apod.

V mezinárodní klasifikaci (MKN-10) se do skupiny PAS řadí dětský autismus, atypický autismus, dětská desintegrační porucha, Rettův syndrom, Aspergerův syndrom a další.

Příznaky lze sledovat v prvním roce života dítěte jako odchylku od normálního vývoje. Mnohé z nich se mohou v průběhu života zlepšovat, či se obměňovat. Vývojové poruchy v rámci PAS mají mnoho podobných aspektů, ale také se každý jedinec postižený onemocněním velmi odlišuje a je svým způsobem originální.

Ve své bakalářské práci se hodlám zaměřit hlavně na méně frekventované informace o neurobiologii PAS, protože většina dosavadních informací se zaměřuje na genetické, symptomatické a psychosociální aspekty poruch a je i častým námětem kvalifikačních prací věnovaných zejména tématice autismu. Dále se podívám podrobněji na abnormality v oblasti neuroanatomie a neurochemie vybraných forem PAS. V neposlední řadě se zmíním o diagnostice a poměrně omezených možnostech terapie.

2 Poruchy autistického spektra

PAS představují skupinu poruch s vysokým podílem genetické predispozice odhadované až na 60 %. Hlavními dysfunkčními oblastmi jsou některé části mozkové kůry, zejména cingulární korové oblasti, dále pak hipokampu, amygdaly a mozečku (1, 2, 3).

2.1 Prevalence

První epidemiologická studie v roce 1966, uskutečněná v Anglii, uváděla, že na 10 000 narozených dětí připadá 5 dětí postižených PAS. V 90. letech bylo diagnostikováno již 50 dětí s touto poruchou na 10 000 zdravých dětí. Na začátku tohoto století to bylo 60 případů na 10 000 zdravých jedinců. Tento nárůst lze přičíst jednak na konto zpřesnění samotné diagnostiky, jednak na rozšíření počtu nosologických jednotek spadajících do kategorie PAS (2, 4).

V ČR se každý rok narodí 1500 až 2000 dětí s PAS. V posledních letech lze opět pozorovat nárůst odhadovaný v rámci dětské populace na 1,5 až 2 % postižených. Tento nárůst není uspokojivě vysvětlen, ale částečně jej lze přisoudit lepší informovanosti lékařů a dětských psychologů i povědomí rodičů o jejich existenci. Zřejmě však lze významnou roli přisoudit i vyššímu porodnímu věku matek. U PAS se lze velmi často setkat s komorbiditou s dalšími chorobami, jako jsou např. Tourettův syndrom, dětská mozková obrna, Angelmanův syndrom a zejména epilepsie (1, 2, 4).

PAS se vyskytují častěji u chlapců, a to v poměru 3 až 4 chlapci na 1 dívku. Může to být způsobeno obecně méně nápadnou symptomatologií onemocnění u dívek, zejména nižší hostilitou a méně nápadnou hyperaktivitou. Dále se uplatňuje vliv intelektu, obecně lze prohlásit čím inteligentnější děti jsou, tím větší rozdíl bude v poměru pohlaví, tedy více než 4 :1 chlapců vůči děvčatům (2).

Světová zdravotnická organizace (WHO) uvádí, že mezinárodní prevalence samotného autismu je 0,76 %. Organizace s názvem Centrum pro kontrolu a prevalenci udává 1,68 % dětí, bohužel se tyto čísla vztahují jen na Spojené státy americké, a ne celý svět (5).

2.2 Etiopatogeneze

Jednoznačná příčina PAS není dosud jasná. Existují mylné teorie z dávnějších dob, které onemocnění přisuzovaly špatné výchově dětí. Největší podezření v tomto směru vzbuzovaly matky, které se údajně chovaly k dítěti „chladně“ (6).

V současnosti jsou PAS pokládány za neurovývojovou poruchu se zřetelnou genetickou predispozicí. Svou úlohu mají i vnější faktory, nejpravděpodobněji tedy PAS způsobuje spolupůsobení genetických a vnějších faktorů (1).

Protože jsou projevy PAS velmi různorodé, můžeme v tomto ohledu použít označení multifaktoriální onemocnění. Často se v souvislosti s PAS také používá pojem "pervazivní" ve smyslu "vše-pronikající", postihující celou osobnost (2).

2.2.1 Genetický vliv

Přibližně v 70. letech minulého století se začalo v souvislosti s PAS uvažovat o genetických abnormalitách. Postupně byly nalezeny vícere anomálie úseků chromozomů, které lze sice spojit s onemocněním, ale samy o sobě nejsou natolik přesvědčivé, aby beze zbytku vysvětlily jeho vznik. Vliv genetiky lze dobře sledovat na studiích dvojčat, kdy u jednovaječných dvojčat je výskyt autismu 70 až 90 %, u dvojvaječných jen 0 až 30 % (1, 2).

Podle převažujícího názoru odborníků se dědí část kognitivní neschopnosti či sociálního deficitu. Pokud dojde ke kritické souhře genů a faktorů vnějšího prostředí může dojít k plnému rozvinutí některé z forem PAS (6).

V současnosti se někdy hovoří o genetické poruše komunikačních a integračních funkcí mozku. Ta je u každého jedince variabilní, geny se projevují v různém počtu a míře. Jak bude popsáno dále, uplatňují se i další faktory (2).

Obecně jsou PAS pokládány za součást řady poruch s genetickou etiologií. Do této skupiny patří syndrom fragilního chromozomu X, Downův syndrom, tuberózní skleróza, Angelmanův syndrom a choroby související s mutacemi genu MECP2 (1, 2).

Za kritické období vzniku neurovývojových odchylek odlišujících PAS od normálního vývoje mozku je především pokládán úzký interval mezi 24. a 26. dnem embryonálního vývoje (1).

Autistický fenotyp je dán kombinací alel genů, ale ještě není znám jejich přesný počet. V dnešní době už je známo, že se jedná o chromozom 7, 11, 15, 17 a 13. Chromozom 11 obsahuje geny kódující biotransformační enzymy monoaminů a růstových faktorů. Chromozom 17 kóduje gen serotoninového transportéru. Cytogenetické abnormality byly postupně popsány na řadě chromozomů, jedná se však o raritní případy. Mezi častěji identifikované patří delece 2q37, 22q11.2 a 22q13.3 (3).

PAS jsou jednou z nejvíce geneticky heterogenních poruch, zahrnující varianty ve více než 700 genech (5).

2.2.2 Environmentální faktory

Žádný vliv životního prostředí není natolik silný, aby sám o sobě způsobil PAS, patrně se však spolupodílí na jejich vzniku a ovlivňuje další průběh onemocnění (7).

Samotný podíl vnějších faktorů se odhaduje asi na 40 %. Lze sem zařadit vliv prodělaného onemocnění v těhotenství, některých potravin, těžkých kovů atd. Lidský jedinec je ovlivňován okolním prostředím od narození, napomáhá to modulovat jeho chování a vlastnosti (1, 3).

Jedním z nejdiskutovanějších témat je postvakcinační etiologie PAS. Největší podezření vzbuzovala trojkombinace MMR (vakcína proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám). Koncem 90. let gastroenterolog Wakefield našel spojitost mezi očkováním, zánětem trávicí trubice a vznikem "pozdního" autismu. Tuto spojitost vysvětloval tak, že v průběhu zánětu se tvoří toxiny, které putují krevním oběhem, poškodí mozek a napomáhají vzniku autismu. Za možné riziko byly rovněž pokládány konzervační látky ve vakcíně (konkrétně thimerosal). Wakefieldovy nálezy však nebyly potvrzeny pozdějšími studiemi, takže v roce 2003 britský *Medical Research Council* prohlásil, že není žádná spojitost mezi očkováním a vznikem PAS (2).

Naopak byla zjištěna určitá souvislost mezi psychickým onemocněním rodičů a výskytem PAS u jejich potomstva. Schizofrenie zvyšuje toto riziko trojnásobně. Existuje i spojitost-byť méně výrazná-s depresí, úzkostnými stavy a poruchami osobnosti (7).

Dalším rizikem by mohlo být užívání léků v těhotenství. Léky obecně dobře procházejí placentou a mohou ovlivňovat vývoj plodu, který mohou zpomalit, ovlivňovat motorický vývoj a sociální chování v postnatálním období (7).

Významným faktorem je novorozenecký ikterus. Je způsoben zvýšeným rozpadem erytrocytů a vysokou koncentrací bilirubinu v důsledku nezralosti enzymatických systémů jater u novorozenců. Dalšími rizikovými faktory jsou meningitida a průšnice (7).

Vliv na zvýšení rizika PAS mohou dále mít i polutanty životního prostředí, které vesměs procházejí placentou i hematoencefalickou bariérou, poté se kumulují v mozku a mohou ovlivnit vývoj plodu. Polutanty dále mohou ovlivňovat hormonální a zánětlivé dráhy v těle, které samy o sobě mohou ovlivňovat vývoj mozku (7, 8).

Kalifornská studie prokázala takovýto vliv některých kovů (kadmium, olovo, rtuť) a rozpouštědel (styren, methylenchlorid). Za vyvolávající mechanismus je obecně pokládán oxidační stres, případně imunitní aktivace nebo systémová reakce. Výsledky studií se však v různých zemích liší, proto nelze jednoznačně říci, zda opravdu znečištěné ovzduší zvyšuje riziko PAS (7, 8).

2.2.3 Rizikové těhotenství

Již samotné fyzické a psychické zdraví matky v průběhu těhotenství ovlivňuje vývoj a zdraví plodu (7).

Velkou roli při vzniku PAS může hrát pokročilý věk rodičů, v tomto směru se hlavně uvádí věk otce. V jedné studii v roce 2010 se prokázalo, že se riziko vzniku PAS zvyšuje až o 29 % při věku otce nad 34 let. Při věku nad 40 let je až 2,6krát vyšší riziko narození postiženého dítěte. Vysvětlení je pravděpodobně v tvorbě nových mutací v semenných zárodečných buňkách a modifikacích, které mohou vést k epigenetickým změnám v expresi genů určujících nervový vývoj

dítěte. Dále se může nepříznivě uplatnit přítomnost autoimunitního onemocnění matky, např. diabetu nebo onemocnění štítné žlázy. K vývojovým poruchám může vést i hypoxie plodu, vyvolaná metabolickým syndromem nebo hypertenzí matky (7).

Nedostatečné prokrvení má nepříznivý dopad hlavně v oblasti bazálních ganglií, hipokampu a mozkové kůry (7).

Další riziko představuje infekční onemocnění u matky během těhotenství, kdy zvýšená hladina zánětlivých cytokinů opět může negativně ovlivnit vývoj mozku plodu. V prvním trimestru těhotenství jsou nebezpečná zejména virová onemocnění: opar, plané neštovice, cytomegalovirus a spalničky (7).

Možné spojení s PAS může mít rizikové těhotenství provázené děložním krvácením a porodními komplikacemi, jako je císařský řez, komplikace s pupečnickovou šňůrou, nízká porodní hmotnost a předčasný porod. Krvácení během těhotenství může zvýšit riziko vzniku autismu až o 81 % (5, 7).

Užívání doplňků kyseliny listové během těhotenství může naopak riziko PAS snížit. Pokud má matka genové varianty, které vedou k menší účinnosti folátů, může mít užívání doplňků kyseliny listové protektivní efekt. Nicméně ne všechny studie pozitivní souvislost mezi kyselinou listovou a PAS potvrdily (8).

2.3 Triáda problémových oblastí u PAS

2.3.1 Sociální interakce a chování

Pro popis klinických projevů PAS se používá termínu tzv. triády problémových oblastí. První skupina příznaků zahrnuje poruchy sociální interakce a chování. Sociální interakci s okolím lze pozorovat už u novorozence např. v podobě úsměvu, broukání a očního kontaktu. Dítě bez poruchy napodobuje chování rodiče, např. otevírá ústa, vyplazuje jazyk nebo kopíruje pohyby končetin. Poruchy v oblasti chování se hodně liší, ale obecně lze říci, že je sociální komunikace ve srovnání s dítětem bez poruchy hluboce deficitní (2).

Existuje několik charakteristických typů chování, které se vyskytují u PAS. Jedním z typů chování je dítě, které může být až příliš motivované s nepřiměřenou touhou být v kontaktu všude s každým (např. mluvení na cizí lidi,

dotýkání se cizích lidí, pokládání nesmyslných otázek). Pohyby těla a obličeje, které doprovázejí řeč mohou být přehnané až bizarní. Nebo naopak může dojít k odmítání jakýchkoliv fyzických kontaktů i s vlastní rodinou, např. v podobě zakrývání si obličeje rukama, schovávání se a snahy být sám. Dítě nejeví zájem o komunikaci, o přátele, hry, může mít snížený práh bolesti (2).

Dalším typem je pasivní chování. Fyzický kontakt je sice snesitelnější, ale pouze, pokud sami chtějí a nepociťují z něj žádné potěšení. Nejsou schopni empatie a sdílení radosti (2).

Další kategorií je formální až afektované chování, zde zejména u dětí s vyšším IQ. Tito jedinci vynikají v komunikačních schopnostech, ty jsou ale velmi formální a působí strojeně. K vlastní rodině se mohou chovat chladně a odtažitě. Nemusí úplně dobře porozumět ironii a nadsázce. Nevynikají v empatii, ale spíše se vyskytuje naivita a pravdomluvnost. Může dojít i ke smíšením projevů, kdy chování dítěte záleží na situaci a osobě. Chování je považováno za zvláštní, ale mohou se zde mísit prvky aktivního, pasivního, formálního i osamělého typu sociální interakce (2).

2.3.2 Komunikace

Druhou část triády tvoří poruchy komunikace. Opožděné schopnosti komunikace jsou často prvním symptomem, kterého si všimnou rodiče takto postiženého dítěte. Autistické děti se asi v 50 % případů nikdy nenaučí správně používat řeč ke komunikaci, nebo se zde nacházejí abnormality při používání této schopnosti. Problémy nastávají již v samotném porozumění mluvenému slovu, ale i ve způsobu vyjadřování. Opět se zde nachází pestrost projevů. V rámci PAS jsou na tom nejlépe jedinci s Aspergerovým syndromem (2).

Dalším zdrojem problémů je oblast neverbální komunikace. Běžná gesta, jako je pohyb hlavou na souhlas nebo nesouhlas, buď úplně chybí, nebo jsou používána velice zřídka. Nejčastější gesto do prvního roku dítěte je ukazovací (ukazování na zajímavé předměty, na sebe a osoby), ale u dětí s PAS až 60 % rodičů nezaznamenalo jeho výskyt. Typický je zcela neutrální výraz obličeje, proto je pro okolí obtížné rozeznat pocity a emoce takového jedince. Někdy se sice mimika v obličeji objevuje, ale neodpovídá dané situaci, např.

křečovitý úsměv. Důležitou součástí komunikačních dovedností je způsob očního kontaktu. U osob s PAS bývá příliš strnulý a ulpívavý, nebo naopak vyhýbavý. Typická je i neschopnost zkoordinovat ukazování a oční kontakt. Dítě proto není plně schopno se dorozumět a sdělit své potřeby rodičům, může se proto uchýlit k agresivitě nebo sebepoškozování (2).

Porucha se také projevuje v zaostávání verbální komunikace. Dítě vůbec nemusí být schopno chápat mluvenou řeč, nebo chápe jen části věty a má omezenou slovní zásobu. Některé děti nemusí mít tak vyhraněnou formu poruchy a komunikují, ale v takovém případě může komunikace připomínat robota, řeč je monotónní, bez emocí a důrazu. Neumí rozlišit ironii ani sociální kontext situace. Stavba vět a souvětí také činí problém, nerozumí skloňování, zájmenům, předložkám a mnohem raději používají infinitiv a nerozvinuté věty. Významová stránka slov může být problém, jelikož jedno slovo může označovat širokou škálu předmětů. Příkladem je třeba slovo bota, která připadá na všechny typy bot, od střevíčků až po holínky. Synonyma taktéž způsobují problémy v pochopení. Jak je možné, že více slov má stejný význam. Na stejném principu nepochopení fungují i homonyma. Slova, které mají stejnou podobu, ale odlišný význam. Jedinci s PAS vidí větší smysl v pravidlu, kdy jedno slovo označuje jednu konkrétní věc (2).

2.3.3 Hry, představivost

Třetí část triády se týká představivosti a hry. Představivost je nedílnou součástí života, v jehož průběhu se člověk zdokonaluje a napomáhá mu přemýšlet nad různými situacemi, např. „Jak se cítí ten druhý“. Postupem času umožní člověku rozvíjet zejména exekutivní složky paměti (např. plánování, posuzování). Představivost je velice spjatá se hrou, díky které se dítě učí a vyvíjí. Tedy bez představivosti si dítě vybírá aktivity jednoduché a rutinní, které jsou spíše typické pro mladší děti a tím postupně zaostává a odlišuje se od svých vrstevníků. U takovýchto jednoduchých aktivit dítě nemusí přemýšlet a soustředit se. Neprojevuje ani jinak obvyklý zájem o nové hračky a nové aktivity, také způsob zacházení s hračkami není standardní. Vyskytují se zde abnormální projevy charakteristické pro PAS. „*Jedná se o výsledování repetitivních aktivit (tzn. opakujících se v čase); stereotypních (stejných, neměnných) modelů*

chování, projevů či forem činnosti; příliš silného myšlenkového zaujetí pro nějaké téma nebo činnosti doprovázené ulpíváním a neodklonitelností“ (cit.: Thorová, 2). Do oblíbených aktivit patří kreslení, kde existují charakteristické obrázky, které kreslí autistické děti (dvojitá čára, ptáci, mechanické předměty: větrák, vysavač; obr. 1). Přerušování aktivity může znamenat problém a vyvolat agresivní chování, křik (2).



Obr. 1 Kresby devítileté dívky s autismem a lehkou mentální retardací (2).

Zobrazení ptáků autistickou dívkou: (a) ptáci jsou znázorněni jednoduchými náčrtky, (b) celoplošně vykreslení ptáci. Podobnými nákresey z ptačí říše děti pokreslí až stovky papírů (2).

2.4 Dělení autismu na základě funkčnosti

S tímto dělením se lze setkat v ČR, ale především v zahraničí. Dělí jedince podle IQ, sociálních dovedností a schopnosti zařadit se do běžného života (6, 9).

2.4.1 Vysoce funkční autismus

Zahrnuje asi 11 až 34 % z celkového počtu jedinců s PAS. Nejčastější diagnostikou je Aspergerův syndrom. Komunikační, sociální dovednosti a inteligence (min. IQ 70) jsou normální nebo jen lehce narušené. Pokud je přístup k těmto dětem správný, např. pomocí vhodně směřovaných činností a výchovy, jsou schopny studovat na normálních školách a poté se zařadit do společnosti a vést přiměřený sociální život (6).

2.4.2 Středně funkční autismus

Jedinci této skupiny mají lehké nebo středně těžké mentální postižení. Komunikační schopnosti jsou také mnohem více poškozené než u vysoce funkčního autismu. Charakteristickým prvkem pro tuto kategorii je stereotypní chování. Stereotypie může být v oblastech pohybových, nebo ve slovním projevu opakujícím se v neměnných vzorcích (6).

2.4.3 Nízko funkční autismus

Jedinci této kategorie mají těžkou až hlubokou retardaci. Sociální chování je na velmi nízké úrovni a nedochází k navazování kontaktů. Komunikační schopnosti jsou také velmi omezené až nulové. Opět se zde vyskytují jisté stereotypní vzorce v chování, činnostech a repetitivní příznaky (6).

3 Klasifikační systém

PAS zahrnují celé spektrum poměrně různorodých poruch, přesto lze nalézt některé společné znaky. Podle mezinárodní klasifikace nemocí Světové zdravotnické organizace, (MKN-10) sem patří (6):

- dětský autismus
- atypický autismus
- Rettův syndrom
- Jiné desintegrativní poruchy
- Aspergerův syndrom
- jiné pervazivní vývojové poruchy
- Nespecifikované pervazivní vývojové poruchy
 - hyperaktivní porucha
 - *s mentální retardací
 - **se stereotypními pohyby

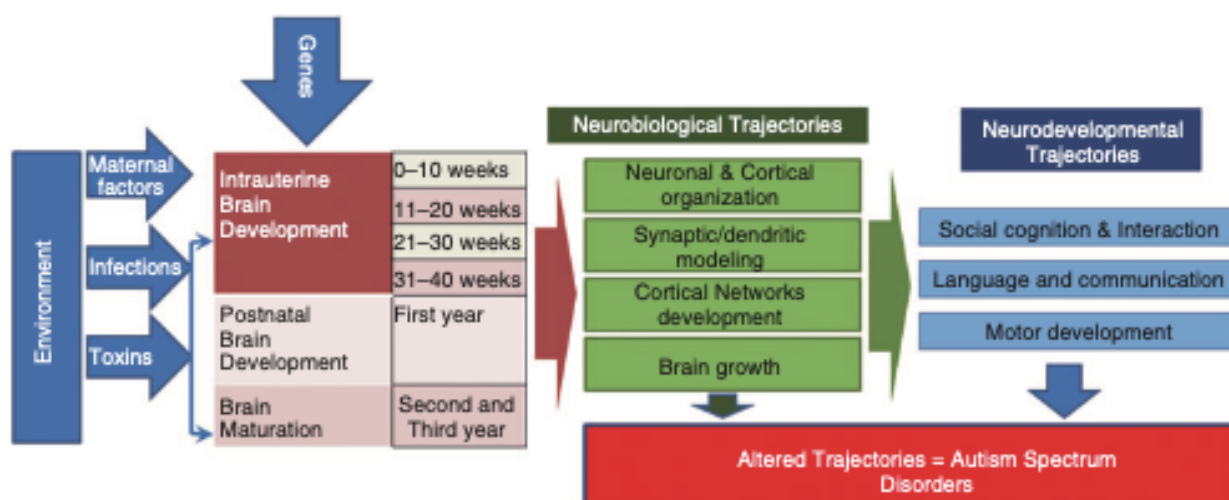
Existuje ještě jednodušší diagnostické kritérium používané ve Spojených státech amerických. Podle DSM-IV (*Diagnosis and Statistical manual of Mental Disorders; Diagnostický a statistický manuál duševních poruch*), sem patří (3):

- autistická porucha
- Aspergerova porucha
- Dětská desintegrativní porucha
- Rettova choroba
- pervazivní vývojové poruchy-nespecifikované
- Atypický autismus

4 Neurobiologie PAS

Neurobiologický podklad PAS znamená, že určitá oblast či oblasti mozku vykazují v různém stupni morfologické změny, nejedná se tedy jenom o funkční poruchu. Protože se jedná o heterogenní poruchy s různým klinickým obrazem, průběhem i komplikacemi, odpovídá tomu i neuropatologie. Nesrovnalosti se pak objevují hlavně u neurotransmiterů a dále mozkových oblastí, které souvisí s behaviorálními funkcemi, sociálním chováním a řečovou expresí. Vzhledem k tomu, že tyto funkce jsou u PAS narušené, lze celkem logicky očekávat i abnormality z hlediska neuropatologie (3, 9, 10).

Stereotypní chování a výrazné zpoždění nebo narušení trajektorií komunikace a sociálního chování, které charakterizují PAS naznačují, že během intrauterinního a raného postnatálního vývoje mozku mohou být ovlivněny klíčové neuroanatomické struktury a dráhy (obr. 2; 11).



Obr. 2 Schéma patogeneze poruch autistického spektra (PAS; 11).

Vliv faktorů životního prostředí (toxiny, infekce, mateřské faktory) a genetických faktorů na prenatální a postnatální vývoj mozku, na vznik neurobiologických trajektorií (což zahrnuje růst mozku, synaptické a dendritické modelování, neuronální a kortikální organizaci) a neurovývojové dráhy (sociální poznávání, komunikace a vývoj motoriky). Souhra těchto faktorů a abnormálních mechanismů napomáhá rozvoji PAS (11).

4.1 Neuroanatomie PAS

Ukázalo se, že mezi neuroanatomickými oblastmi mozku a jejich zapojením v netypickém sociálním chování u PAS je obousměrný vztah. To znamená, že schopnost projevovat sociální dovednosti, např. vhodné použití očního kontaktu, ovlivňuje neurobiologické pochody. Oční kontakt u novorozenců posiluje vytváření nervových drah. Naopak přiměřené neurochemické a neurofyziologické děje v kortikálních a subkortikálních oblastech mozku umožňují člověku pochopit výrazy v obličeji a ostatní vedlejší atributy komunikace (12).

Klinickému nástupu PAS předcházejí dvě fáze, u kterých dochází k abnormálnímu vývoji mozku. V první fázi abnormalit je zmenšená velikost hlavy při vlastním narození a následně pak dochází k náhlému a nadměrnému růstu hlavy a to do 1. roku života. Abnormální vzor "přerůstání" mozku se vyskytuje zejména v oblastech čelního laloku, mozečku a limbických struktur mezi 2. a 4. rokem života. Právě tyto oblasti jsou úzce spojeny s komunikačními, sociálními a motorickými schopnostmi, které jsou u PAS narušeny. Poté následuje období pomalého růstu mozku. Zvětšená velikost frontálních oblastí mozku v kritickém stádiu vývoje může způsobovat trvalé změny v anatomické konektivitě center a funkčních oblastí mozku na velké vzdálenosti, což je v souladu se zhoršenou funkční konektivitou ve frontálně-posteriorních oblastech u dospělých. Neurozobrazovací studie rovněž prokázaly celkové zvětšení objemu mozku spojené se zvětšeným objemem subkortikální bílé hmoty ve frontálním laloku a abnormální vzorce růstu v mozkové kůře, amygdale a hipokampálních formacích. Histopatologický podklad přerůstání mozku ještě není zcela jasný, ale existují hypotézy, které se pokusily tyto abnormality vysvětlit. Jednou z nich je představa, že přerůstání je důsledkem redukce a konsolidace synapsí během vývoje, což vede ke zvýšenému počtu neuritů. Další možností je zvýšený počet neuronů nebo gliových buněk způsobený buď nadprodukcí či snížením apoptózy (11, 13).

Důležité maturační procesy v mozku, které pokračují až do rané dospělosti ovlivňují kortikální konektivitu (propojenost), synaptogenezi, dendritickou arborizaci a zvýšenou myelinizaci. U PAS se předpokládá, že dochází ke snížení

nutné eliminace nervových struktur, včetně apoptózy, dendritického prořezávání (*pruning*) a odpovídající redukce axonů. Snížený rozsah prořezávání nutný k normálnímu vývoji by tak mohl vést k abnormálnímu zvětšení mozku a narušení konektivity v jeho oblastech (13).

Funkční magnetická rezonance mozku vykazuje abnormální nález dějů aktivace a synchronizace jak v korových, tak podkorových oblastech, to naznačuje snížení funkční konektivity a zhoršení činností vyššího řádu, které zahrnují komunikaci, pracovní paměť, řešení problémů a sociální chování (11).

Nervové dráhy kritické pro uvedené funkce jsou ovlivňovány růstovými faktory, jako je růstový faktor hepatocytů (HGF) a jeho tyrosin kinázový receptor označovaný jako MET, neurotrofické faktory, serotonin (5-HT) a další neurotransmitery a signální proteiny. Je prokázáno, že právě HGF/MET hraje důležitou roli při regulaci dendritické morfologie, ve vývoji mozkové kůry a při růstu neuritů. U pacientů s PAS byla detekována snížená denzita receptorů MET, změněné hladiny mRNA proteinů asociovaných s cestou HGF/MET a zvýšené hladiny HGF v mozkomíšním moku, což naznačuje potenciální kompenzační mechanismus zpětné vazby. HGF působí jako neurotrofický faktor pro motorické, senzorické a parasympatické neurony a ovlivňuje neuronální migraci a dendritický vývoj (11, 14).

Pomocí screeningu u pacientů s PAS a makrocefalií byla identifikována mutace v genu *PTEN (phosphatase and tensin homolog; homolog fosfatázy a tenzinu)*. Zatím není zcela jasné, zda se tato mutace vyskytuje pouze u jedinců s makrocefalií. *PTEN* je multifunkční fosfatáza, která reguluje buněčnou proliferaci, diferenciaci a migraci. Při experimentálních studiích na myších, kdy byl odstraněn gen kódující *PTEN*, docházelo k behaviorálním a neuropatologickým abnormalitám obdobným PAS. Odchytky v chování mohou být způsobeny mnohostrannými neuropatologickými změnami, protože u těchto zvířat byly nalezeny velké neurony a změny v axonech, dendritech a synapsích (11, 15).

Ošlejšková a Pejčoch (9) připisují poruchy chování u PAS patologickým změnám zejména ve frontálním laloku, horní temporální kůře a amygdale.

Abnormality v oblasti Brocova centra a *gyrus temporalis superior* jsou dávány do souvislosti s poruchami komunikace (9).

Významně k pochopení neuropatologických změn u PAS přispělo vyšetření pomocí magnetické rezonance (MRI). Takto byla zjištěna hypoaktivace v oblasti pravého *gyrus occipitotemporalis lateralis* (také *g. fusiformis*; Brodmannova area 37). Tato korová oblast se podílí zejména na vizuálním rozlišování. Její léze vedou k agnosii (neschopnosti rozlišovat osoby a věci, narušení syntézy informací) a k prosopagnosii (obličejová "slepota"; neschopnost rozeznávat tváře; 3, 12, 16).

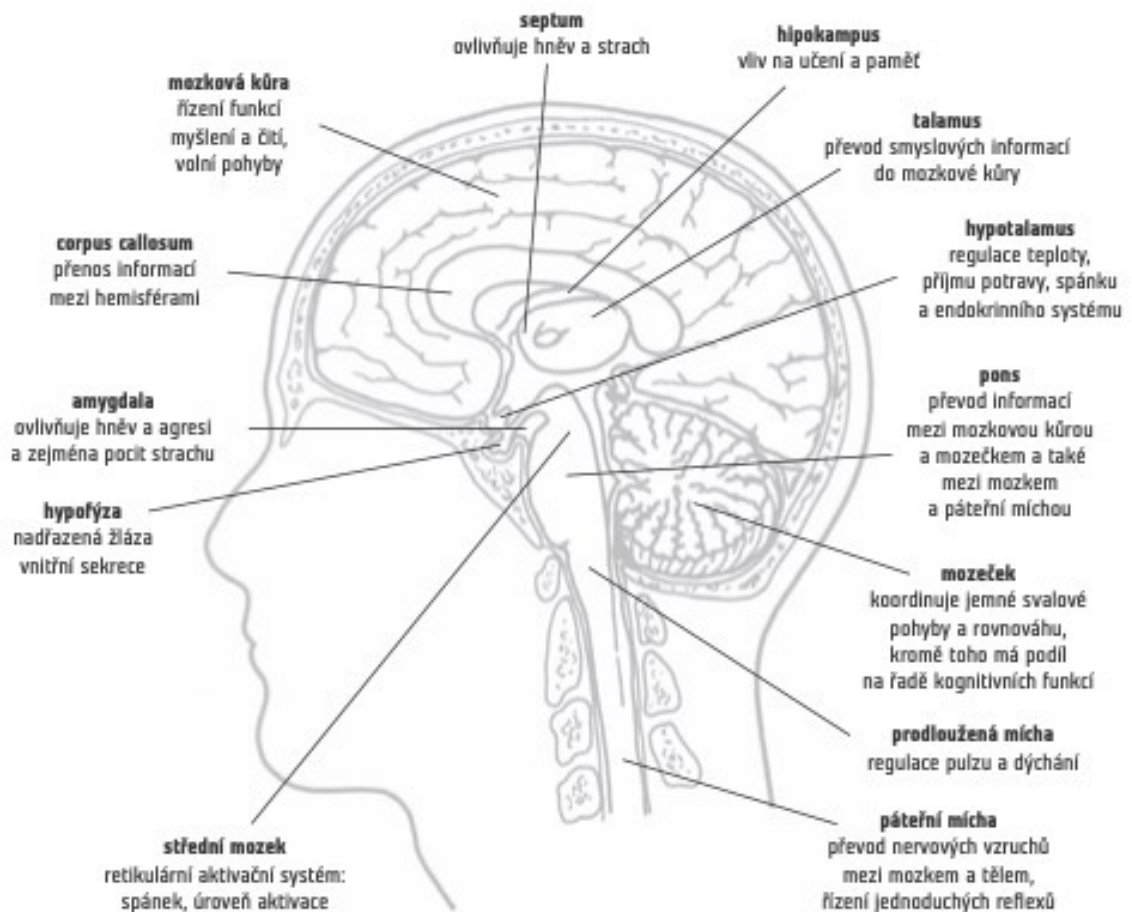
Předpokládá se, že porucha sociální interakce je částečně podpořena abnormalitami v procesu vyjádření emocí mimikou. Mezi klíčové komponenty zapojené do lidského sociálního chování a zpracovávání emocí patří amygdala, *nucleus accumbens* a ventromediální prefrontální kůra. Díky posmrtným studiím byly zjištěny abnormality ve frontální kůře a temporolimbické oblasti (tzn. v amygdale a hipokampu) v podobě snížené velikosti nervových buněk a zvýšené hustoty nezralých buněk. Tyto studie prokázaly výskyt zvětšeného objemu amygdaly v raném věku, ale u dospívajících už nebyly nalezeny známky zvětšení, což naznačuje, že velikost amygdaly a změny v počtu buněk jsou závislé na věku a podléhají změnám v jeho průběhu. Proto se současná hypotéza ohledně objemu amygdaly zdá být taková, že předčasné zvětšení amygdaly v postnatálním věku se nakonec zpomalí nebo dokonce zvrátí, takže amygdala u dospělých jedinců s PAS může dokonce obsahovat méně neuronů než u zdravých jedinců (3, 17, 18, 19).

Narušená funkce těchto mozkových struktur poté vysvětluje některé symptomy PAS. Amygdala je "emoční jádro", které hraje ústřední roli ve vyjádření (expresi) emočních stavů a pocitů (obr. 3). U jedinců s PAS je často pozorovaná nedostatečná schopnost rozpoznávání obličeje, o které se předpokládá, že je způsobena dysfunkcí amygdaly. Amygdala je nadměrně aktivovaná novými podněty a její odezva se snižuje s opakovanou expozicí (habituaace) ve fyziologicky funkčním mozku. Naopak u jedinců s PAS je doba odezvy amygdaly na nové podněty pomalejší a tato doba nemá tendenci klesat s opakovanou expozicí stejným podnětem (např. stejná tvář). Vysvětlením by mohla být změněná konektivita amygdaly s dalšími strukturami mozku,

především frontální kůry a hipokampu. V mozečku bylo zjištěno snížené množství Purkyňových buněk. Mozeček fyziologicky zabezpečuje koordinaci pohybů, jejich přesné zacílení, dále koordinuje procedurální paměť a podílí se na kontrole napětí kosterního svalstva. Z těchto důvodů jsou amygdala, hipokampus, frontální lalok a mozeček v centru zájmu z hlediska abnormalit v oblasti neuroanatomie PAS (obr. 3; 3, 16, 17, 20).

Na MRI bylo dále zjištěno, že atypické komunikačně-sociální vlastnosti mají souvislost s patologickým vývojem bílé hmoty mozkové v dětství. Bílá hmota přenáší informace mezi různými oblastmi mozku. Komunikace mezi kortikálními centry v různých částech mozku je ovlivněna mírou myelinizace axonů (tvorba bílé hmoty). Myelinová pochva axonů může zvýšit rychlost přenosu signálu, takže myelinizace má jasný vztah s kortikální komunikační kapacitou, včetně její synchronizace. Nejvyšší podíl bílé hmoty je v kůře a v *corpus callosum*, které je u PAS obvykle menší. *Corpus callosum* umožňuje komunikaci mezi spolupracujícími systémy v obou hemisférách, proto by jeho snížená velikost mohla být indexem deficitu bílé hmoty. Tyto skutečnosti vedou k názorům, že patogeneze PAS je spíše postupný, než náhlý proces (12, 13).

Výsledky nedávno provedených studií ukazují, že cca 20 % případů autismu je spojeno s mitochondriálními abnormalitami. Byly nalezeny periferní markery těchto abnormalit, jako jsou zvýšené hladiny kyseliny mléčné, což naznačuje metabolickou dysfunkci, a to zejména v oblasti *cortex cinguli*, struktury zapojené do regulace chování a kognitivních funkcí (20).



Obr. 3 Řez mozkem a základní funkce jednotlivých oblastí (2).

4.1.1 Teorie nedostatečné propojenosti u PAS

Předpokládá se vztah mezi propojením funkcí dvou mozkových hemisfér a PAS. Levá hemisféra slouží k řízení pravé části těla a naopak. V mozku se nachází oblasti, které nejsou řízeny zrcadlově, ale jedna z těchto hemisfér je dominantní. U PAS se objevuje narušení obou hemisfér, ale ve větší míře v části levé hemisféry. Jedinci s autismem zvládají přemýšlení na úrovni nízké analýzy, často v těchto činnostech mohou vynikat více než jejich vrstevníci. Pod pojmem nízká analýza si lze představit schopnost pojmenovat písmena už v brzkém věku, ale na druhou stranu pochopení jednoduchých vět, tedy složitější analýza, vyžadující zapojení více oblastí mozku, už činí problém. Důvodem je nedostatečné propojení předních (frontálních) a zadních (posteriočních) mozkových center, tato centra pracují u PAS spíše samostatně

a nejsou schopna spolupracovat, tak jako to funguje u fyziologicky funkčního mozku (2).

Teorie nedostatečné propojenosti mozkových center (*theory of underconnectivity*) se snaží nalézt souvislost mezi anatomickými, fyziologickými a psychickými jevy a navrhuje, aby PAS byly nazírány jako poruchy nervových systémů vyznačené především abnormalitami v konektivitách fronto-posteriorních oblastí mozkové kůry. Kvůli snížené šířce pásma mezi frontálními a posteriorními mozkovými oblastmi je tok informací narušen, což má za následek deficity v činnostech, které vyžadují vyšší aktivitu frontálních oblastí mozku a vzrůstá závislost na posteriorních oblastech mozku. Tato zvýšená závislost na posteriorních oblastech mozku, by mohla stát za nižší efektivitou při vzrůstu náročnosti činností spojených jinak s frontálním lalokem (2, 13, 21).

Funkční specializace a integrace jsou dva základní principy organizace mozku. Některé funkce jsou zprostředkovány společným úsilím různých oblastí, funkčních map a podoblastí, což představuje hlavní princip integrace. Funkční konektivita je mechanismus pro synchronizaci časového průběhu aktivace mozku za účelem formování kognitivních procesů. Teorie nedostatečné propojenosti slouží k vysvětlení patofyziologických procesů kognitivního fungování u PAS. Zaměřuje se hlavně na to, jak fungují kognitivní funkce díky koordinaci a komunikaci mezi kortikálními oblastmi, a jak může být tato propojenost narušena u jedinců s PAS. Nedostatečné propojení bylo potvrzeno v oblastech mezi dorsolaterální prefrontální kůrou a dolním parietálním závitem při součinnosti v řešení problémů či frontální kůrou a fusiformním gyrem během zapamatování si obličejů. Stručně řečeno, narušení kortikální konektivity pozorované u PAS může pocházet jednak z abnormálních mechanismů neuroanatomie, a jednak neurochemie, jak bude popsáno dále (2, 13, 21).

5 Moderní možnosti diagnostiky PAS

Diagnostika PAS je velice obtížná vzhledem k heterogenitě poruch. Další překážkou je komorbidita, protože lidé s PAS vykazují kromě klasických symptomů také další související problémy s chováním, např. hyperaktivitu a agresivitu. Zda by tyto potíže s chováním měly být považovány za součást syndromu, komplikuje už i tak složitý diagnostický problém. Tyto skutečnosti rovněž vedou k problémům při vymezení specifických neurochemických změn u autismu. Hlavním cílem je odhalit celkovou etiologii PAS, která by vysvětlila veškeré sociální, kognitivní a komunikační deficity (22).

5.1 Dotazníkové metody

Diagnostika závisí na identifikaci souboru specifických příznaků. Spolehlivé diagnózy lze dosáhnout jen na základě znalosti podrobné vývojové historie jedince s PAS se zaměřením na sociální vývoj, rozvoj komunikačních dovedností, sledování opakujících se vzorců v chování nebo stereotypního chování. Pro zvýšení spolehlivosti diagnózy byla vyvinuta řada standardizovaných diagnostických škál a dotazníků, jako jsou diagnostické rozhovory se zaměřením na sociální a komunikační poruchy. Nelze je však samy o sobě použít k definitivnímu stanovení diagnózy bez kompletního klinického hodnocení (23).

Diagnostika PAS probíhá zejména podle kritérií KMN-10. Doplňující informace jsou poté z dotazníkových šetření. Běžně používané dotazníky jsou např. CARS (*Childhood Autism Rating Scale; Stupnice dětského autistického chování*) a M-CHAT (*Modified Checklist for Autism in Toddlers; Upravený rodičovský dotazník autismu u batolat*). CARS je rychlá a praktická diagnostická škála, která je návodem k rozhovoru s rodiči. Posuzované oblasti se dotýkají všech významných příznaků PAS. M-CHAT je rodičovský dotazník, který obsahuje 23 otázek a zaměřuje se na charakteristické známky autismu, včetně oblasti sociální komunikace, repetitivního chování a abnormalit sensorického vnímání. Tyto dotazníky jsou používány dětskými lékaři jen pro orientační diagnostiku, pro definitivní diagnózu je tento potenciálně „postižený“ jedinec poslán k odborníkovi (psycholog, psychiatr, neurolog). „Příkladem dalších škál je CAST (*Childhood Asperger Syndrome Test; Test dětského Aspergerova*

syndromu), ASSQ (*Asperger Syndrome Screening Questionnaire; Screeningový dotazník Aspergerova syndromu*) a pro výzkumné účely velmi podrobná škála ADI-R (*Autism Diagnostic Interview; Autistické diagnostické interview*) a ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule; Diagnostická pozorovací stupnice autismu*)“ (3). ADI-R je celosvětově uznávaný velmi podrobný dotazník, který probíhá formou rozhovoru s rodiči. Ve své struktuře se dotýká anamnézy, psychomotorického vývoje a oblastí deficitu jedinců s PAS. ADOS je standardizovaný diagnostický test používaný ve výzkumném prostředí, který funguje na základě pozorování dítěte. Jeden z nejdůležitějších faktorů při diagnostice je praxe lékaře a rozpoznávání i jiných psychiatrických aspektů, jako je např. schizofrenie (2, 3, 6, 9, 24, 25).

5.2 Zobrazovací techniky

Díky moderním zobrazovacím metodám došlo k velkému pokroku v identifikaci neurovývojových odchylek provázejících PAS. Dále popsanými metodami lze podstatně přesněji verifikovat vzájemné narušení mozkových sítí, změny objemu mozku či hypoperfúzi laloků (1).

Neurologie a neurochemie *in vivo* primárně využívá pozitronovou emisní tomografii (PET), jednofotonovou emisní počítačovou tomografii (SPECT) a magnetickou rezonanční spektroskopii (MRS). PET a SPECT využívají radioaktivně značené indikátory k monitorování molekulárních procesů, neurochemických metabolitů a receptorových vazeb (26).

U techniky PET se nejčastěji používají krátkodobé izotopy, např. fluor 18 a uhlík 11, které emitují pozitrony během jaderného rozpadu. Pozitrony se srážejí s okolními elektrony, což vede k uvolnění dvou vysokoenergetických gama paprsků, které jsou zaznamenány detektorem (26).

Metoda SPECT využívá pro značení technecium 99 m nebo jód 123. Trojrozměrný obraz se získává pomocí gama kamery, která zaznamenává obrazy z různých úhlů, které jsou poté podrobeny algoritmu tomografické rekonstrukce. Tímto způsobem lze získat údaje o časové dynamice tkáně a požadované fyziologické parametry, např. rychlost syntézy neurotransmiterů (26).

MRS je neinvazivní metoda pro zkoumání buněčné neurochemie *in vivo* (na rozdíl od MRI zobrazující anatomickou lokalizaci) a využívá se k přímému měření malého počtu molekul, např. N-acetaspartátu, glutamátu a glutaminu. Výše popsané metody lze využít k zobrazování 5-HT, dopaminu, kyseliny gama-aminomáselné (GABA) a mnoha dalších neurotransmiterů, u kterých se tak studuje možná souvislost s PAS. Na rozdíl od metod PET a SPECT se u MRS nevyžaduje radioaktivní značení. Místo toho metoda využívá magnetické vlastnosti stabilních atomových jader v mozkové tkáni. Jako stabilní atomové jádro se používá vodík (^1H), fosfor (^{31}P) a uhlík (^{13}C). V momentě, kdy jsou tyto jádra umístěna do magnetického pole, dochází k jejich srovnání do osy magnetického pole. Tato rovnováha je poté narušena pomocí radiofrekvenčních pulzů, které jsou jádru absorbovány a znovu emitovány, čímž se vytvoří MRS signál (16, 26).

6 Neurochemie PAS

Funkce neurotransmiterů souvisí se synaptickými neuronovými interakcemi, dozráváním mozku a organizací mozkové kůry. Během intrauterinního vývoje a v časných stádiích vývoje mozku mohou neurotransmitery působit "nesynapticky" jako parakrinní signální molekuly napomáhající migraci a správnému umístění neuronů (11).

Neurotransmitery a neuropeptidy mají důležitou roli při vývoji mozku, nervovém přenosu, formování morfologie specifických neuronů, včetně jejich propojení. Dále ovlivňují migraci nervových buněk, apoptózu, diferenciaci a dendritické prožívání (3, 9, 10, 17).

6.1 Kyselina gama aminomáselná (GABA)

GABA je hlavní inhibiční neurotransmiter. Během vývoje mozku ovlivňuje proliferaci, migraci, diferenciaci, zrání synapsí a apoptózu. Vzniká z glutamátu působením enzymu glutamátdekarboxylázy (obr. 4). GABAergní interneurony jsou heterogenní skupina buněk, které se liší anatomicky, fyziologicky a molekulárně, představují 10-15 % z celkové populace neuronů. V dospělosti působí GABA jako inhibiční mediátor, ale během embryonálního a perinatálního období slouží k organizaci buněk a spouští vápníkovou signalizaci. Vápníková signalizace reguluje vývojové procesy od migrace, buněčné proliferace, diferenciaci až po buněčnou smrt (10, 11, 27, 28).

GABAergní synapse vyžadují přítomnost malých apikálních dendritů ve *striatum radiatum* hipokampu. Zdokonalení GABAergních spojení a jejich translace do silné inhibiční sítě je zdlouhavý proces, který sahá daleko do procesu zrání (maturace) mozku od prvních dvou postnatálních týdnů až do adolescentního období. Pro vysoce efektivní synaptický přenos je nutná přítomnost klastrů ("seskupování") postsynaptických receptorů, které musí být lokalizovány v GABAergních synapsích v přesné pozici. V inhibičních spojkách je tohoto úkolu dosaženo pomocí gephyrinu (protein vázající tubulin), který zachycuje glycinové a GABA receptory na správném místě a ukotvuje je k cytoskeletu. Gephyrin tedy hraje významnou úlohu při stabilizaci GABA_A

receptorů, ale i při regulaci transsynaptické signalizace a při udržování excitační/inhibiční rovnováhy (obr. 4; 28).

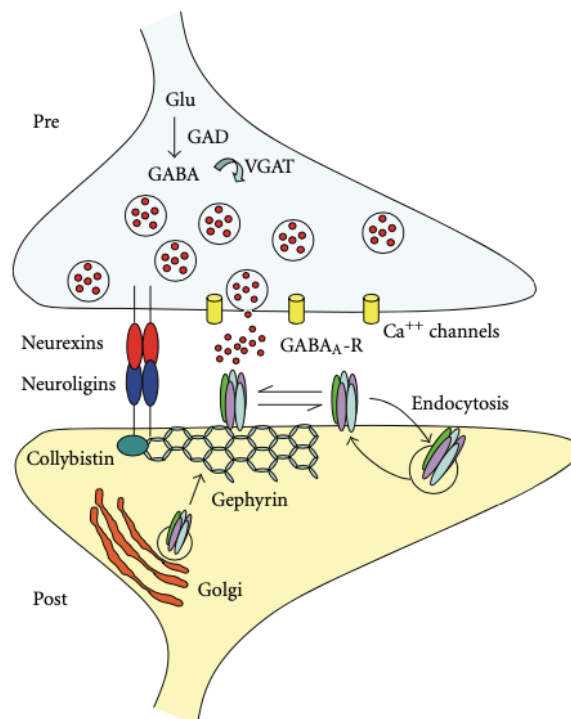
Patologické změny GABA způsobují narušení excitační/inhibiční rovnováhy a mohou být případným důvodem autistického chování. Rovnováha mezi excitací a inhibicí je zásadní pro normální vývoj mozku, včetně prezentace sensorických informací a kognitivních procesů, a její narušení může vyvolat důsledky ve formě narušené funkce centrální nervové soustavy (CNS) a homeostázy. Tato nerovnováha má přímý vliv na narušení zpracování informací a dysfunkci sociálního chování. U dospělých postižených idiopatickou PAS byly pomocí MRS detekovány snížené hladiny glutamátu v bazálních gangliích, snížené hladiny GABA v kortikálních oblastech a snížení GABA receptorů ve frontální kůře. U dětí naopak dochází k zvýšení plazmatické hladiny GABA a poměru glutamát/glutamin a snížení plazmatické hladiny glutaminu a poměru glutamát/GABA. Nerovnováha mezi inhibičními a excitačními mechanismy v GABA a glutamátové neurofyzilogii je spojena i s dalšími neurovývojovými poruchami, např. s mentální retardací, schizofrenií, epilepsií a celkovým opožděním vývoje (10, 11, 24, 27).

U PAS pacientů byly detekovány dysfunkce interneuronů a narušená inhibice GABAergní transmise, díky které jsou pozměněné mozkové rytmy a koordinace synchronizace. Mozkové rytmy slouží ke koordinaci neuronálních výbojů, které dále slouží k přenosu informací (24).

Byla navržena teorie pro pochopení souvislosti GABAergních podkladů PAS. Inhibiční GABA signalizace uvnitř a mezi kortikálními "sloupečky" (= jednotka cca 100 neuronů, minikolumna, procházející všemi vrstvami kůry) je pozměněna v důsledku redukce neuropilu (část šedé hmoty tvořena nemyelinizovanými nervovými vlákny, synapsemi a výběžky gliových buněk), který odděluje sousední minikolumny. Tato abnormalita by poté měla vést k chybnému zpracování informací s tendencí vykazovat zhoršenou schopnost rozlišování mezi souvisejícími podněty jako celky a vnímáním každého jednotlivého podnětu jako nového a důležitého. Vysvětluje to, proč jedinci s PAS dávají přednost každodenní rutině a jejich koníčky a zájmy se nemění. Dále by to mohlo vysvětlit smyslovou hypersenzitivitu a vynikání pouze v úzkém rámci dovedností (29).

Mutace v genu MECP2 vedou k dysfunkci GABA, dále tato mutace může vyvolat Rettův syndrom a další neuropsychické poruchy (10).

Farmakologické cíle jsou zaměřeny na úpravu nerovnováhy mezi excitační glutamatergní a inhibiční GABAergní transmisí. Doposud však nejsou k dispozici takové modulátory, které by tuto dysfunkci zcela upravily. Nadále probíhají studie zaměřené na vývoj účinných modulátorů upravujících tuto excitační a inhibiční nerovnováhu (10, 11, 27).



Obr. 4 Strukturální organizace GABAergní synapse (28).

Horní část ukazuje presynaptické zakončení a vznik kyseliny gama-aminomáselné (GABA) z glutaminu (Glu) pomocí enzymu glutamátdekarboxylázy (GAD). Vezikulární aminokyselinový transportér (VGAT) je protein, který slouží k zpětnému vychytávání GABA. V synaptické štěrbině je znázorněn přenos vzruchu pomocí vylití mediátoru (GABA) do štěrbinu a vazbu na receptory postsynaptické membrány. Pomocí procesu endocytózy je GABA absorbována plazmatickou membránou. Postsynaptická část zahrnuje proteiny gephyrin a kollybistin, které umožňují správné zacílení, shlukování a stabilizaci GABA receptorů (GABA_AR). Gephyrin tvoří hexagonální mřížky, které zachycují GABA receptory v přesné pozici. Molekuly buněčné adheze neurexiny a neuroliginy překlenují štěrbinu a zajišťují transsynaptickou signalizaci nezbytnou pro udržení rovnováhy mezi inhibicí a excitací (28).

6.2 Glutamát

Glutamát je hlavní excitační neurotransmitter a nachází se v celém CNS. Moduluje synaptickou plasticitu a je důležitý pro učení, paměť a genovou expresi. Při nadměrné stimulaci glutamátových receptorů dochází k excitotoxicitě, oxidačnímu stresu, poškození mitochondrií a neurodegeneraci. Bylo zjištěno, že jedinci trpící některou z forem PAS mají významně vyšší hladinu glutamátu a nižší hladinu glutaminu v plazmě. Aktivita glutamátu navíc vrcholí během druhého roku života, což je doba, kdy se často začnou objevovat příznaky PAS. Proto pokud je systém hyperfunkční, je možné, že během kritického období vývoje dojde k poškození růstu a vzájemného propojení neuronů (22, 30).

V postmortálních studiích, které byly provedeny z důvodu prokázání komorbidity epilepsie a PAS, byla zjištěna astroglióza (zvýšený výskyt reaktivních astrocytů), která způsobuje poruchu zpětného vychytávání glutamátu a následné zvýšení jeho extracelulárních hladin a následně excitability (24).

Naopak u dospělých s idiopatickou autistickou poruchou byla detekována snížená koncentrace glutamátu ve striatu. Souvislost striatálního glutamátu se sociálním poškozením u PAS znamená, že tato abnormalita je klinicky významná. Striatum se podílí na motorických funkcích a chování souvisejícím s pozitivní motivací. Tyto translační nálezy podporují představu glutamátergní dysfunkce v kortikostriatální dráze, jako jednu ze součástí patologického mechanismu PAS (27, 31).

Receptory pro glutamát se řadí do tří hlavních skupin: receptory N-methyl-D-aspartátu (NMDAR), receptory kyseliny alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionové (AMPA) a metabotropní glutamátové receptory. Při studiích autismu u hlodavců byla zjištěna nadměrná exprese podjednotek NMDAR, která vyvolala zesílenou postsynaptickou plasticitu. Časná korekce dysfunkce NMDAR u hlodavců vedla ke zlepšení autistického chování. Farmakologické potlačení, nebo zesílení funkce NMDAR receptorů u lidí přispívá ke zlepšení symptomů PAS. Agonista NMDAR d-cykloserin významně snižoval sociální zdrženlivost a opakující se vzorce chování. Naopak antagonist NMDAR memantin pozitivně ovlivnil chování, jako podrážděnost, hyperaktivitu a nepozornost. Tyto skutečnosti naznačují obousměrnou dysfunkci NMDAR (10).

6.3 Serotonin (5-HT)

5-HT je neurotransmiter, který patří do skupiny monoaminů. Je syntetizován z aminokyseliny tryptofanu pomocí isoenzymů tryptofan-hydroxylázy 1 na periférii a v epifyze, tryptofan-hydroxylázy 2 v mozku. 5-HT se podílí na buněčném dělení, proliferaci, migraci, diferenciaci a synaptogenezi. Ovlivňuje paměť, schopnost učení, spánek, citlivost na bolest, excitaci a nálady (10, 32).

Po uvolnění 5-HT do synaptické štěrbině dochází k jeho zpětnému vychytávání transportními proteiny. Nejvyšší afinitu k 5-HT má transportér SERT, který je zároveň hlavním regulátorem signalizace 5-HT během vývoje CNS. S nezbytnými enzymy, transportéry a receptory při časném vývoji mozku je 5-HT schopen organizovat kritické procesy formování neuronových sítí, a to především ve smyslových korových oblastech (10, 32).

Podíl 5-HT systému jako možného etiologického faktoru PAS v časném vývoji je předmětem mnoha studií. Než 5-HT zaujme obvyklou funkci mediátoru ve zralém mozku, reguluje vývoj 5-HT neuronů v hipokampu a v korových oblastech. U jedinců s PAS jsou plazmatické hladiny 5-HT nebo SERT vyšší. Zvýšená aktivita SERT je hlavním důvodem kumulace 5-HT ve zmíněných strukturách a také v trombocytech. Zvýšený 5-HT trombocytů je nyní považován za jeden biomarkerů rizika PAS, protože se vyskytuje asi u 1/3 autistických pacientů. Stále však zůstává neobjasněné, zda je aktivita SERT u PAS odrazem změn v počtu či hyperfunkci 5-HT neuronů nebo přímých abnormalit v expresi SERT transportéru. Bylo prokázáno, že plazmatické hladiny 5-HT jsou nižší u matek, u jejichž dítěte došlo k vývoji některé z forem PAS, což naznačuje, že nízká mateřská hladina 5-HT může negativně ovlivnit vývoj mozku plodu. Dalšími důležitými faktory, které souvisí s PAS, jsou polymorfismy v genech, které kódují 5-HT transportéry, nebo enzymy zodpovědné za syntézu 5-HT (10, 22, 32, 33).

Potenciálním patofyziologickým faktorem PAS by mohl být i prekurzor 5-HT tryptofan. Do těla se dostává pomocí potravy a jeho deficit se vyskytuje u jedinců s podvýživou, nebo s poruchami absorpce potravy. Hladiny tryptofanu mohou být u jedinců s PAS ve srovnání s nepostiženými vrstevníky sníženy i zvýšeny. V experimentech na myších bylo prokázáno, že snížená hladina tryptofanu zhoršuje chování podobné symptomům PAS. Dlouhodobý deficit tryptofanu

v potravě narušuje vývoj 5-HT neuronů, i krátkodobé snížení tryptofanu snižuje obrát 5-HT v mozku, což vede u myší k zhoršení sociální interakce. Mateřský tryptofan prochází placentou ve větší míře než samotný 5-HT. V placentě je tryptofan přeměňován na 5-HT a transportován do mozku plodu. Narušení dostupnosti tryptofanu u plodu by mohlo být buď důsledkem nedostatku tryptofanu v potravě matky, nebo zvýšených nároků na tryptofan u samotné matky, např. když je narušena funkce SERT. Vývojové procesy plodu ovlivňované 5-HT se mohou při snížené dostupnosti tryptofanu zhoršovat. Díky těmto skutečnostem, by dostupnost tryptofanu mohla být důležitým faktorem ovlivňujícím patologii PAS (32).

Zpracování emocí, včetně signálu z výrazů obličeje, je u PAS v různém rozsahu narušeno. Jeho podkladem mohou být neurochemické rozdíly v citlivosti klíčových limbických oblastí zapojených do lidského chování a zpracování emocí, jako jsou amygdala, ventromediální prefrontální kůra a *nucleus accumbens*. Jak už bylo zmíněno, 5-HT je klíčovým regulátorem zpracování emocí obličeje a průvodních neuronálních dějů, proto byl sledován vliv 5-HT na děje probíhající u jedinců s PAS během zpracovávání emocí obličeje. Regulace časové dynamiky mozku pravděpodobně zahrnuje koordinované působení více signalizačních systémů. Bylo zjištěno, že látky, které zvyšují hladiny 5-HT, způsobují u jedinců s PAS, ale nikoli u zdravých osob, trvalou aktivaci klíčových mozkových center pro zpracování negativních emocí obličeje (18).

5-HT systém se prolíná s mnoha dalšími signalizačními dráhami, jako je např. oxytocinová dráha, která má rovněž svou roli v sociálním deficitu u PAS (viz dále). Interakce mezi těmito systémy ovlivňují sociabilitu, agresivitu a úzkostné chování (33).

Pomocí PET byla zjištěna na základě stupně syntézy 5-HT zásadně odlišná dynamika 5-HT u dětí s PAS. U takových dětí se syntéza 5-HT v intervalu od 2 do 15 let postupně zvyšuje, na rozdíl od dětí bez PAS, kde syntéza 5-HT klesá. Tato skutečnost naznačuje, že postižení jedinci byli během dětství vystaveni období vysoké syntézy 5-HT a že tento proces narušil jejich duševní zdraví. Zobrazovací metody poskytly přesvědčivé důkazy o změnách 5-HT u dětí i dospělých s PAS (26).

Zvýšená hladina 5-HT se vyskytuje i u dalších neuropsychických poruch, jako jsou např. schizofrenie, Huntingtonova choroba a těžká mentální retardace, proto ji nelze využít jako biologický marker PAS. Úloha 5-HT v patofyziologii PAS se zdá být nepochybná, skutečný význam zvýšené či snížené hladiny tohoto mediátoru zůstává ovšem nejistý a vyžaduje další zkoumání (10, 22).

6.4 Dopamin

Dopamin patří do skupiny katecholaminů a patří mezi hlavní mediátory CNS. Podílí se např. na regulaci motorických pohybů, neuroendokrinní regulaci a kognitivních procesech v sociálních interakcích. Většina dopaminergních neuronů se nachází ve středním mozku, a to v *substantia nigra* a ventrální tegmentální oblasti. Těla dopaminergních neuronů v *substantia nigra* vysílají své axony do striata a podílí se na řízení pohybu a napětí kosterního svalstva. Neurony ventrální tegmentální oblasti vysílají své axony do několika částí limbického systému, včetně *nucleus accumbens*, amygdaly a hipokampu. Část jejich axonů končí i v prefrontální korové oblasti, která je důležitá pro exekutivní funkce ("výkonná" složka kognitivních procesů) a vybavení krátkodobých vzpomínek (22).

Existují důkazy o tom, že nerovnováha dopaminu v různých částech mozku může vést k projevům PAS. U jedinců s PAS bylo prokázáno snížené uvolňování dopaminu v kortikolimbické signální dráze, např. v prefrontální kůře a snížená aktivita v *nucleus accumbens* (mozkové centrum pro pocity potěšení, odměny). Studiemi na zvířatech bylo potvrzeno, že kortikolimbický obvod může ovlivnit sociální chování prostřednictvím obousměrné kontroly dopaminergních projekcí z ventrální tegmentální oblasti do *nucleus accumbens*. Optogenetickou stimulací (metoda využívající na světlo citlivé opsiny) dopaminergních neuronů ve ventrálním tegmentu došlo k prodloužení sociálních interakcí mezi zvířaty, zatímco inhibice zkrátila dobu těchto interakcí (10, 22, 34).

Vzhledem k tomu, že dopamin ovlivňuje téměř všechny oblasti mozku spojené s PAS chováním (záchvaty, motorické abnormality, repetitivní chování, abnormální chůze, problémy s učením, nenavazování očního kontaktu a porucha

pozornosti) a tyto klíčové složky chování jsou spojeny s dopaminergním systémem středního mozku, je tedy velká pravděpodobnost, že tento systém může hrát určitou roli v etiologii PAS (10, 22, 34).

Genové polymorfismy kódující dopaminergní dráhy jsou fenotypem jedné z forem PAS a navozují emoční dysregulaci, anomálie v chování či sociálních dovednostech (10, 17, 22).

Při léčbě PAS se zatím využívají blokátory dopaminových receptorů (léčiva s antidopaminergním efektem) pouze pro léčbu stavů podrážděnosti, vzteku a jsou také účinné při mírnění stereotypních vzorců chování (10, 17, 22).

6.5 Noradrenalin

Jedná se o katecholamin syntetizovaný z dopaminu pomocí enzymu dopamin beta-hydroxylázy. Během fetálního a časného postnatálního vývoje působí noradrenalin jako trofický faktor a jeho aktivita tvoří podstatnou součást signální kaskády, která se účastní proliferace, migrace a diferenciaci nervových buněk. Tyto procesy pak zajišťují maturaci nervového systému. Noradrenergní neurony vstupují do téměř každé oblasti v mozku. Těla noradrenergních neuronů jsou lokalizována v *locus coeruleus*, součásti Varolova mostu. Aktivita noradrenergního systému hraje klíčovou roli v pozornosti, filtrování irelevantních podnětů, reakci na stres, v paměti a úzkosti. Je známo, že se noradrenalin podílí na formování a zapojení nervového systému během kritického období vývoje, proto je zde pravděpodobnost, že by tento systém mohl formovat chování, kognitivní a duševní zdraví na celý život (10, 17, 35).

Automatické emoční vzrušení založené na noradrenalinu hraje klíčovou roli v neurobiologii psychologických procesů vyššího řádu (např. empatie). Studie vnímání bolesti na laboratorních potkanech prokázala aktivaci systému noradrenalin-*locus coeruleus*, a tím pádem zvýšené uvolňování noradrenalinu. Předpokládá se, že zvýšená aktivita noradrenalinu v *locus coeruleus*, by mohla přispívat ke zhoršené schopnosti soustředění u dětí s PAS (10, 17, 36).

Farmakologické studie uvádějí, že podávání beta-adrenergního antagonisty propranololu, který snižuje aktivitu noradrenalinu, zlepšuje řeč, kognitivní a sociální schopnosti. U PAS je mnoho těchto funkcí narušeno, proto byl

noradrenergí systém zkoumán, zda by nebyl vhodným diagnostickým nástrojem. Byla např. sledována hladina jak samotného noradrenalinu, tak jeho metabolitů v krvi, moči a mozkomíšním moku. U PAS byly sice zjištěny vyšší koncentrace noradrenalinu v krvi, ale v moči a mozkomíšním moku se neukázaly žádné významné změny. Proto se předpokládá velmi malá a omezená role tohoto mediátoru v expresi a etiologii PAS (10, 17, 36).

6.6 Acetylcholin (ACh)

ACh zastává řadu funkcí, a to od přenosu v parasympatickém nervovém systému a v nervosvalovém spojení až po úlohu v kognitivních procesech. Má dva základní typy receptorů, ionotropní nikotinové a metabotropní muskarinové receptory (10, 13).

Abnormality v počtu a velikosti neuronů v předním mozku (místo počátku cholinergní projekce v *nucleus basalis Meynerti*) u osob s PAS byly důvodem neurochemických studií cholinergních biomarkerů v čelní a temenní kůře. U dospělých jedinců s PAS bylo prokázáno snížené množství cholinergních receptorů a snížení cholinergní transmise. Možná souvislost ACh s PAS byla zjištěna *post mortem*, kdy bylo nalezeno významné snížení nikotinových receptorů v parietální a frontální kůře. Další studie prokázala snížení nikotinových receptorů s alfa-4 podjednotkou, které by mohlo souviset se ztrátou Purkyňových buněk a kompenzačním zvýšením alfa-7-nikotinových receptorů. Studie na zvířatech naznačují spojení ACh s opakovanými vzorci chování podobnými symptomům PAS. Podávání agonisty ABT-A18 nikotinového ACh receptoru u zvířat vedlo ke zlepšení těchto projevů. Nikotinový receptor alfa-7 hraje roli při patogenezi neuropsychických onemocnění včetně schizofrenie, autismu a poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD), protože je zapojen do smyslového vnímání, poznávání, paměti a pozornosti. Významně se vyskytuje v mozkových oblastech spojených s kognitivní funkcí, jako je hipokampus a frontální kůra. Rostoucí počet důkazů podporuje myšlenku, že stimulace alfa-7-nikotinového receptoru má na zvířatech stimulační účinky na paměť. Tyto účinky jsou zprostředkovány signalizační kaskádou PI3K/AKT/mTOR (fosfatidylinositol-3-kináza/proteinkinázaB/serin/threoninová kináza) se signalizační kaskádou Wntless/INT-1/beta-katenin a transkripčním i nontranskripčním účinkem

katenu (jednoho z transkripčních faktorů), metabolickým účinkem přechodného zvýšení koncentrace vápníku a změnou membránového potenciálu (10, 13, 37, 38).

6.7 Endogenní opioidy

Jedná se o neuropeptidy s převážně neuromodulačními účinky. Na základě specifických receptorů se dělí na endorfiny, enkefaliny a dynorfiny. Ovlivňují především vnímání bolesti, afektivní labilitu a chování. U podskupiny jedinců s PAS (alespoň u některých forem) se předpokládá dysfunkce v ose epifýza-hypothalamus-hypofýza-nadledviny, která moduluje propiomelanokortin (prekurzor β -endorfinu) a 5-HT, což vede k nadměrné sekreci opioidních peptidů a 5-HT v mozku. Studie zkoumající účinky opioidních antagonistů naloxonu a naltrexonu u jedinců s PAS prokázaly snížení sebepoškozujícího chování, hyperaktivity a neklidu. Bohužel neexistují dostatečné důkazy o tom, že by opioidní antagonisté měly vliv na základní příznaky autismu samotného (10, 22, 39).

Předpokládá se i určitá spojitost se stereotypním chováním, sociabilitou a dysforií (stav úzkosti), která však rovněž nebyla jednoznačně prokázána. V současnosti se proto případná účast opioidních peptidů na patogenezi a klinice PAS hodnotí jako málo významná (10, 22).

6.8 N-acetylasparagová kyselina (NAA)

NAA je po kyselině glutamové v CNS druhým nejvíce zastoupeným mediátorem, a to zejména v mozkové kůře. Přesto je dosud její fyziologická funkce nejasná. Výjimku v tomto směru tvoří pouze její úloha při syntéze myelinu. NAA je syntetizována v mitochondriích oligodendrocytů (10, 16).

U psychických poruch je opakovaně zjišťována její snížená koncentrace. Také u dětí s PAS bylo pozorováno snížení NAA ve frontálních, laterálních temporálních a mediálních temporálních lalocích. Tyto nízké koncentrace NAA naznačují abnormální neuronový vývoj v daných oblastech mozku, případně narušenou mitochondriální funkci. Pokles hustoty parietálních axonů a výrazný pokles NAA bílé hmoty u dětí s PAS jsou spojeny s deficitem sociálního fungování

a paměti. Naopak u dospělých s PAS byla koncentrace NAA v mediálním prefrontálním laloku zvýšená. Předpokládá se, že koncentrace NAA souvisí s porušenou funkcí mitochondrií. K objasnění přesné úlohy u PAS jsou zapotřebí další studie, protože obdobné nálezy byly popsány i u dalších neuropsychiatrických poruch (10, 16, 40).

6.9 Oxytocin, arginin-vazopresin (AVP)

Oxytocin patří stejně, jako strukturálně podobný arginin-vazopresin (AVP), do neurohormonů. Oba hrají důležitou roli při sociálních kontaktech. Pro zachování emocionální homeostázy je důležitá funkce limbického systému, kde se právě oxytocin podílí na této funkci. Geny těchto dvou neuropeptidů se vyskytují na jednom chromozomu, ale mají opačnou transkripční orientaci, jinak ovlivňují v CNS stejné struktury a navzájem ovlivňují také své funkce. Podílejí se na modulování lidského chování. Oxytocin se účastní porodu a laktace, ale má vliv i na oční kontakt, paměť, agresivitu, pocity vzájemnosti, mateřskou lásku a sociální kontakty (10, 17, 22).

Byly prozkoumány asociace mezi plazmatickou hladinou oxytocinu a morfologií hypotalamu (produkuje oxytocin a AVP) a dalšími oblastmi mozku centrálního oxytocinergního systému: amygdala, hipokampus, *nucleus caudatus* a *nucleus accumbens*. Ukázalo se, že nižší hladiny oxytocinu byly spojeny s větším objemem šedé hmoty amygdaly a hypotalamu u žen, se kterými bylo v raném věku špatně zacházeno. Studiemi bylo potvrzeno, že vyšší hladiny oxytocinu jsou spojeny s nižší úrovní funkční konektivity v oblasti amygdaly a hipokampu, ale nebyl prokázán vliv na základní příznaky PAS (41).

Při prozatím omezeném výzkumu u lidí s některou z forem PAS se zjistila dysfunkce oxytocinového metabolismu. Při pozitivním přístupu a projevech náklonosti k takovým jedincům se hladiny oxytocinu zvyšovaly a docházelo k ústupům psychogenních symptomů (17).

Genetika receptorů pro AVP a oxytocin byla více studována a byla prokázána určitá spojitost s PAS. Důkazy podporují jejich zapojení do regulace sociálního chování a do modulace nervových a fyziologických drah přispívajících

k etiologii PAS. Podrobnější informace však dosud nejsou k dispozici, proto je potřeba dalších studií o významu oxytocinu a AVP v etiologii PAS (10, 41, 42).

6.10 Melatonin

Melatonin je regulátor spánku a je silným antioxidantem. Hraje také určitou roli při vývoji nervových drah, neuroprotekcí, plasticitě, udržování placentární bariéry, v imunitě a opravě poškozené DNA. Melatonin je syntetizován z esenciální aminokyseliny tryptofanu, je vylučován epifýzou podle cirkadiálních rytmů a nachází se v hypotalamu a mozkomíšním moku (10, 43, 44).

Mechanismus působení melatoninu je zprostředkován dvěma hlavními mechanismy: cestou zprostředkovanou receptory (membránové a intracelulární) a cestou nezávislou na receptorech. První cesta je charakterizována aktivací dvou typů membránově specifických receptorů, které jsou spojené s G-proteinem a hrají roli při regulaci bdělosti, spánku a kostní hmoty. Jaderné receptory působí při imunitní modulaci a antioxidační regulaci enzymů. Působení melatoninu nezávislé na receptorech spočívá v jeho přímé detoxikaci reaktivních forem kyslíku a dusíku (45).

Až u 60 % dětí s PAS se vyskytují problémy se spánkem a s tímto problémem by dle studií mohla souviset abnormální syntéza a regulace melatoninu (45).

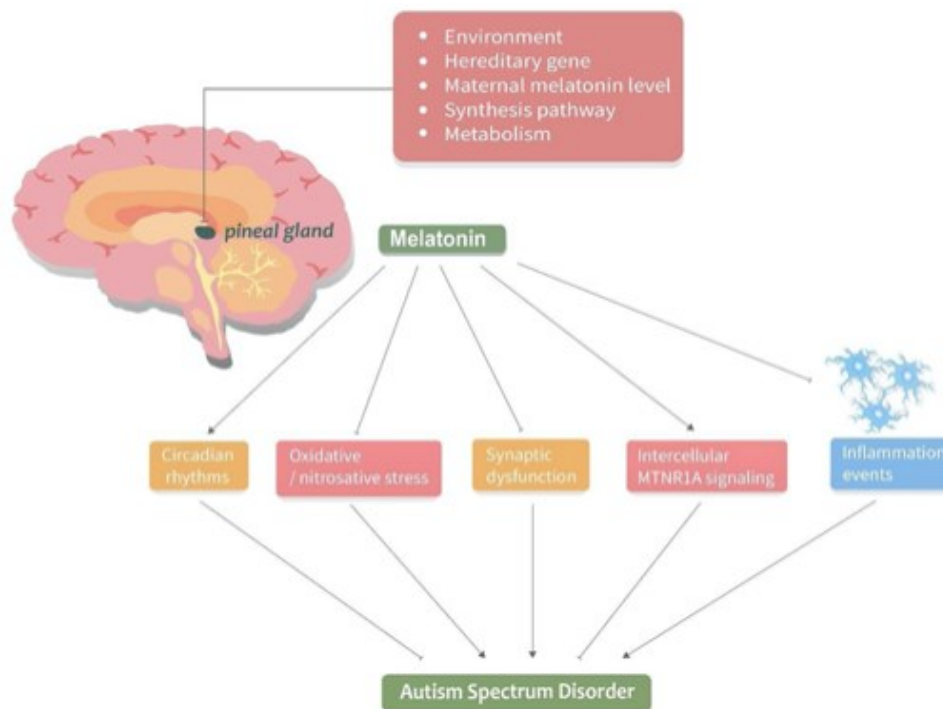
Studie u jedinců s PAS prokázaly nižší plazmatické hladiny melatoninu nebo jeho metabolitů. Navíc se ukázalo, že hladina 6-sulfoxymelatoninu byla významně nižší u matek s autistickým dítětem, což naznačuje, že nedostatek melatoninu může být běžnou genetickou variací, která by mohla zvyšovat citlivost na rizikové faktory prostředí a tím napomáhat vzniku PAS. Melatonin produkovaný matkou během těhotenství má schopnost procházet placentou a ustavovat spánkový cyklus plodu, který je zároveň nezbytný i pro správný vývoj CNS. Tato funkce mateřského melatoninu je velmi důležitá pro překlenutí období, než se vytvoří plně funkční epifýza dítěte. Fyziologická koncentrace melatoninu napomáhá neuroprotekcí a normálnímu vývoji plodu inhibicí oxidačního stresu v CNS plodu, který je mnohem náchylnější k jeho dopadům než CNS dospělých. U jedinců s PAS bylo pozorováno oxidační poškození, oxidační stav organismu

ovlivňuje metabolismus, to znamená, že čím bude větší množství oxidačních stavů v organismu, tím víc se bude zvyšovat metabolismus melatoninu a budou se akumulovat odpadní produkty melatoninu (43, 46).

Autističtí pacienti mají mnoho typických klinických příznaků, z nichž některé souvisejí s dysfunkcí melatoninu, včetně poruchy cirkadiálního rytmu, emoční regulace, dysfunkce senzoričtějšího zpracování a gastrointestinální dysfunkce. Dysfunkce takového typu lze zlepšit podáním exogenního melatoninu. Klinické důkazy naznačují, že podáváním exogenního melatoninu lze zlepšit kvalitu spánku, úzkosti a tím snížit příznaky autismu. Provedená metaanalýza naznačuje, že suplementace melatoninu může mít pozitivní vliv na sociální deficit, rigiditu, komunikaci nebo stereotypní chování. Vzhledem k tomu, že u PAS jsou často pozorovány poruchy spánku a nízké hladiny endogenního melatoninu, předpokládá se, že signalizace melatoninu moduluje synaptickou funkci a tím i základní symptomy PAS (obr. 5; 44, 45, 46).

Melatonin je molekula signální transdukce, a jak už jsem zmínila, reguluje denní rytmus a podílí se na paměti, která je zpracovávána hipokampálními obvody. Rostoucí důkazy ze studií ukázaly potenciální účinky melatoninu v experimentálních modelech PAS jako dysfunkce v ose epifýza-hypotalamus-nadledviny, což naznačuje snížení transdukce signálu serin/threonin kinázy u PAS (43).

Některé mutace genů mohou přispět ke snížené hladině melatoninu, nebo změně funkce receptoru pro melatonin. Dva polymorfismy genu pro acetyl-5-HT-O-metyl-transferázu jsou často spojeny s podstatným snížením hladiny melatoninu u PAS. Důkazy ze studií ukazují, že melatonin nebo antagonisté receptoru melatoninu lze využít k zvrácení řady symptomů, kromě poruchy cirkadiálních rytmů a problémů se spánkem, např. behaviorální příznaky. Nedávné studie prokázaly, že narušení dráhy 5-HT/acetyl-5-HT/melatonin je vysoce citlivé a může sloužit jako slibný biomarker pro diagnostiku PAS (10, 43, 46).



Obr. 5 Faktory ovlivňující abnormální syntézu melatoninu a možné cesty zapojené do etiologie PAS (43).

Různé faktory (environmentální, genetické, hladina mateřského melatoninu, metabolismus a dráhy syntézy melatoninu), které ovlivňují mechanismy v mozku. Melatonin má vliv na cirkadiální rytmy, oxidativní stres, synaptickou dysfunkci, MTNR1A (melatoninový receptor 1A) a zánět, čímž může napomáhat vzniku PAS (43).

6.11 Vitamin D

Vitamin D je aktivní steroid hrající důležitou roli v řadě fyziologických pochodů, např. v antioxidační aktivitě, regulaci vápníku, imunomodulaci, regulaci neurotransmiterů a neurotrofních faktorů. V mozku se podílí na proliferaci a plasticitě synapsí (10).

U PAS se objevuje jeho nízká hladina, která může mít v CNS prozánětlivý efekt. Méně známo je to, že vitamin D je i důležitým regulátorem glutamátu, GABA, 5-HT a dopaminu. Jeho možné protektivní účinky u PAS lze zdůvodnit více mechanismy. Především to může být zmírnění dopadu neurozánětu způsobeného oxidanty a toxiny, dále posílení opravných mechanismů DNA, imunosupresivní účinky, zvýšení počtu T-regulačních lymfocytů, chrání mitochondrie buněk CNS a reguluje hladinu glutathionu. Dalším mechanismem

může být efekt na 5-HT prostřednictvím přímé genetické regulace enzymů omezující rychlost syntézy 5-HT (47, 48).

Dopad nedostatku vitamínu D u matky na vývoj mozku plodu byl studován na potkaních samicích. Jejich potomci vykazovali řadu strukturálních abnormalit mozku zahrnující zvětšený mozek při narození, zvětšené objemy laterálních komor, zvýšenou buněčnou proliferaci a známky dysfunkčního nervového přenosu. Tyto neurovývojové změny by mohly mít potenciální význam pro etiologii PAS (48).

Suplementace vitamínu D u dětí s PAS může mít příznivý vliv a zmírnit tak příznaky onemocnění, ale dosavadní klinické poznatky jsou v tomto směru nekonstantní (10, 47, 48).

7 Současné možnosti terapie PAS

Navzdory pokroku v časné diagnostice se žádný dosavadní terapeutický přístup neukázal jako dostatečně účinný při snížení základních příznaků PAS. Hlavní metody léčby jsou založeny na multimodálním přístupu behaviorální, edukační a farmakologické léčby. Z nefarmakologických přístupů se uplatňuje speciální pedagogické vedení, behaviorální a edukační terapie cílená na zmírňování hlavních příznaků PAS. Větší efekt behaviorální terapie přináší, když je zahájena včas a pokud je doprovázena adekvátní psychologickou a vzdělávací podporou rodičů. Psychofarmaka jsou pak doplňkovou složkou pro problémové projevy (49, 50).

7.1 Farmakoterapie PAS

Farmaka se převážně používají k léčbě závažnějších průvodních příznaků PAS, i když dosud nejsou žádné dostatečně účinné léky na léčbu základních příznaků PAS (narušení komunikace, sociální izolace, abnormální zájmy atd.). Lépe zvládnutelné jsou tzv. asociované příznaky, jako např. podrážděnost, agresivita, sebepoškozující chování, úzkost, hyperaktivita, nepozornost a nespavost (40, 51).

7.1.1 Stimulanty

Mezi časté příznaky vyskytující se u PAS patří porucha pozornosti a hyperaktivita. Proto byla snaha aplikovat léčiva používaná u ADHD (hyperkinetická porucha) i u pacientů s PAS a otestovat účinnost a snášenlivost těchto farmak. Byl studován především methylfenidát, a to u příznaků nepozornosti, hyperaktivity a impulzivity, kdy bylo pozorováno zlepšení těchto příznaků. Toto zlepšení však nebylo natolik významné jako u ADHD jedinců, a navíc nežádoucí účinky byly zde častější. Lékem druhé volby je atomoxetin, u kterého se prokázalo zlepšení hyperaktivity. Zatím však nejsou k dispozici rozsáhlejší klinické studie s podáváním atomoxetinu u PAS (51, 52).

7.1.2 Antipsychotika 1. generace

Jedním z prvních léků podávaným pacientům s PAS byl haloperidol. Klinická pozorování prokázala zlepšení v oblastech hyperaktivity, záchvatů zlosti a stereotypním chování. Mezi nejčastější pozorované vedlejší účinky patří sedace, podrážděnost a křeče v oblasti obličeje. Haloperidol by se neměl podávat dětem mladším než 6 let (51).

7.1.3 Antipsychotika 2. generace (atypická)

Využívají se především pro léčbu sebepoškozování, agrese, hyperaktivity a impulzivity. Risperidon a aripiprazol se používají na léčbu podrážděnosti. Risperidon představuje lék první volby a podává se na snížení hyperaktivity, agresivity, zlepšení sociální odezvy, jazykových dovedností a neverbální komunikace. Je schválený pro užívání od 5. roku dítěte. Nežádoucí účinky zahrnují mírnou sedaci, nárůst hmotnosti a dyskinezi. Ačkoli není schválen žádný lék pro léčbu hlavních příznaků PAS, existují určité důkazy, že risperidon může být účinný při léčbě opakujících se vzorců v chování. Léčivem druhé volby je aripiprazol. Dalšími používanými léčivy jsou např. olanzapin nebo ziprasidon (49, 51, 52).

7.1.4 Antidepresiva

Použití antidepresiv u PAS bylo zvažováno, mimo jiné, u repetitivních projevů. Byly studovány selektivní inhibitory zpětného vychytávání 5-HT (SSRI), trycyklická antidepresiva a další (51).

Některé případové studie ukazují potenciální pozitivní přínos SSRI při léčbě repetitivního chování a podrážděnosti, zatímco jiné neukazují zlepšení v těchto oblastech. Mezi podávaná léčiva patřily fluoxetin, sertalin, fluvoxamin atd. (50, 51, 52).

U antidepresiva venlafaxinu bylo zjištěno, že již relativně nízké dávky jsou účinné při tlumení opakujícího se chování, sociálních deficitů, komunikačních schopností, nepozornosti a hyperaktivity (51).

7.2 Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) u PAS

V současné době neexistuje účinná léčba PAS bez vedlejších účinků. Farmakologická léčba s sebou nese nežádoucí účinky, jako je ospalost, agitovanost a problémy se spánkem. Metoda tDCS je neinvazivní technika stimulace mozku, u které se prokázalo, že je účinná při snižování závažnosti příznaků PAS (40).

Tato metoda využívá stimulaci stejnosměrným proudem o nízké intenzitě pro vyvolání potenciálových změn v kortikálních a subkortikálních oblastech. Na membránách neuronů může docházet k posunu klidového membránového potenciálu směrem k hyperpolarizaci nebo depolarizaci. Metoda má vliv na excitabilitu v motorických a dalších oblastech mozku. Hlavním mechanismem účinku je zřejmě ovlivnění kalcium-dependentní synaptické plasticity glutamatergních neuronů. Další vliv byl prokázán na gliové buňky, které modulují nervový přenos. Stimulací stejnosměrným proudem dochází k morfologickým změnám, ale také ke snížení aktivity glutamátu (53).

Nebyly však provedeny žádné kontrolované klinické studie, které by blíže zkoumaly mechanismus působení tDCS při snižování závažnosti symptomů PAS. Existuje předpoklad, že tDCS může modulovat funkci mozku u jedinců s PAS změnou koncentrace mozkových mediátorů a jejich metabolitů na fyziologickou úroveň, a tak dosáhnout zlepšení příznaků PAS. Studie z roku 2020 potvrdila při užití tDCS 17,9% snížení příznaků PAS, a jako možný důvod se ukázal pozitivní účinek v místě levé dorzální prefrontální kůry a *locus coeruleus*. K žádným dalším změnám v jiných oblastech mozku nedošlo (40).

Stejnoseměrné elektrické pole může teoreticky řídit migraci nervových buněk, diferenciaci a metabolismus. Klinické výsledky naznačují, že příznivé účinky tDCS na PAS mohou být způsobeny změnami aktivity neuronů, gliových buněk a synaptogenezí v neuronových sítích (40).

8 Závěry

Do autismu je zapojeno mnoho mechanismů, ale bohužel není zcela zřejmé, jak biologické systémy, které ovlivňují vznik PAS, fungují. Heterogenita onemocnění ztěžuje detekci neurobiologických, neuroanatomických, neurochemických a genetických vlastností.

Závěrem lze konstatovat, že vznik PAS je dán souhrou více genetických a environmentálních vlivů na vývoj mozku, jak z hlediska neuroanatomie, tak neurochemických mechanismů.

Přibývají přesvědčivé důkazy, které podporují názor, že se u PAS mění fyziologická trajektorie růstu mozku. Zdá se, že jak amygdala, tak frontální kůra během prvních pár let přerůstají a poté následuje normalizace nebo dokonce snížení objemu nebo hustoty buněk. Dalšími oblastmi, které jsou zvláště zajímavé, jsou hluboká mozečková jádra, bílá hmota mozková, hipokampus a *nucleus accumbens*. Narušením funkce těchto mozkových struktur vysvětluje klíčové symptomy PAS. Abnormální přerůstání mozku by mělo mít negativní vliv na konektivitu v těchto oblastech mozku, což vysvětluje teorie nedostatečné propojenosti a důsledkem je porucha komunikace, sociální interakce a omezený rámec dovedností. Neuroanatomické abnormality budou pravděpodobně základem některých patologických změn v mozkových drahách spojených s PAS. V tomto okamžiku však nelze se stoprocentní jistotou říci, jak která anatomická abnormalita napomáhá vzniku klíčových symptomů a etiologii PAS.

V oblasti neurochemie má zřejmě největší potenciál 5-HT, u kterého se objevují abnormální hladiny u 1/3 jedinců s PAS. Dalším významným zjištěním je nerovnováha mezi inhibičním GABAergním a excitačním glutamátovým mechanismem, protože má přímý vliv na vývoj mozku a tím na zpracovávání informací a sociální chování. Dopaminový systém je také často spojován s etiologií PAS, protože ovlivňuje výše zmíněné oblasti mozku, které jsou spojeny s autistickým chováním. Za slibný biomarker diagnostiky PAS je považován melatonin, který ovlivňuje oxidační stres, cirkadiální rytmy a synaptickou plasticitu, ale opět nejsou dostatečné klinické údaje pro přijetí jednoznačného závěru, zda tento hormon lze opravdu využít pro diagnostiku PAS.

Ostatní studované neurotransmitery (noradrenalin, ACh, endogenní opioidy, NAA, vitamín D atd.) vykazují určitou souvislost s PAS, ale dosavadní poznatky jsou omezené, a proto se spíše předpokládá velmi malá role při vzniku a udržování PAS.

V současné době jsou stále možnosti farmakoterapie velice omezené a neexistují žádné dostatečně účinné léky na léčbu základních příznaků PAS. Terapie zatím slouží pouze jako doplňková složka pro asociované symptomy PAS. Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem patří do modernějších možností terapie PAS. Existuje předpoklad, že tato metoda může modulovat funkci mozku změnou koncentrace mozkových mediátorů, a tak dosáhnout zlepšení základních příznaků PAS.

Jsou proto zapotřebí další studie a důkazy o neurochemických změnách u PAS jedinců, aby mohly vést k novému přístupu farmakologické léčby, identifikaci biomarkerů a tím stanovení jednoznačné diagnózy. Nepravidelnosti v neurochemii mozku by mohly být potenciálním faktorem abnormálního vývoje konektivity různých oblastí, a tedy i atypického fungování mozku u PAS.

9 Zkratky

Zkratky	Význam zkratek
ADHD	porucha pozornosti s hyperaktivitou
ADI-R	autistické diagnostické interview
ACh	acetylcholin
AMPAR	receptory kyseliny alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionové
5-HT	serotonin
ADOS	diagnostická pozorovací stupnice autismu
AKT	proteinkináza B
ASSQ	screeningový dotazník Aspergerova syndromu
AVP	arginin-vazopresin
CAST	test dětského Aspergerova syndromu
CARS	stupnice dětského autistického chování
CNS	centrální nervová soustava
DSM-IV	diagnostický a statistický manuál mentálních poruch
GABA	kyselina gama-aminomáselná
HGF	růstový faktor hepatocytů

MET	tyrosin kinázový receptor růstového faktoru hepatocytů
MKN-10	Mezinárodní klasifikace nemocí
M-CHAT	upravený rodičovský dotazník autismu u batolat
MRI	magnetická resonance
MRS	magnetická, rezonanční spektroskopie
mTOR	serin/threoninová kináza
NAA	N-acetylasparagová kyselina
NMDAR	receptory N-methyl-D-aspartátu
PAS	poruchy autistického spektra
PET	pozitronová emisní tomografie
PI3K	fosfatidylinositol-3-kináza
PTEN	homolog fosfatázy a tenzinu
SERT	transportér serotoninu
SPECT	jednofotonová emisní počítačová tomografie
SSRI	selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu
tDCS	transkraniální stimulace stejnosměrným proudem

10 Seznam obrázků

OBR. 1 KRESBY DEVÍTILETÉ DÍVKY S AUTISMEM A LEHKOU MENTÁLNÍ RETARDACÍ (2).	16
OBR. 2 SCHÉMA PATOGENEZE PORUCH AUTISTICKÉHO SPEKTRA (PAS; 11).	19
OBR. 3 ŘEZ MOZKEM A ZÁKLADNÍ FUNKCE JEDNOTLIVÝCH OBLASTÍ (2).....	24
OBR. 4 STRUKTURÁLNÍ ORGANIZACE GABAERGNÍ SYNAPSE (28).	31
OBR. 5 FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ABNORMÁLNÍ SYNTÉZU MELATONINU A MOŽNÉ CESTY ZAPOJENÉ DO ETIOLOGIE PAS (43).....	42

11 Zdroje

1. DUDOVÁ, I. a M. MOHAPLOVÁ. Poruchy autistického spektra: 1. díl. *Psychiatrie pro praxi*. Praha, 2016, **17**(3), 151–153.
2. THOROVÁ, K. Poruchy autistického spektra: Dětský autismus, Atypický autismus, Aspergův syndrom, Dezintegrační porucha. Praha: Portál, 2006. ISBN 80–7367–091–7.
3. OŠLEJŠKOVÁ, H. Poruchy autistického spektra: poruchy vyvíjejícího se mozku. *Pediatric pro praxi*. Brno, 2008, **9**(2), 80-84. ISSN 1803-5272. 3
4. Prevalence poruch autistického spektra. *Nautis* [online]. ČR: Pasparta, 2020 [cit. 2020-10-10]. Dostupné z: <https://nautis.cz/cz/autismus>
5. HODGES, H., C. FEALCO a N. SOARES. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Translational Pediatric*. 2020, **9**(1), S55–S65. Dostupné z: doi:10.21037/tp.2019.09.09
6. PASTIERIKOVÁ, L. Poruchy autistického spektra. Olomouc: Univerzita Palackého, 2013. ISBN 978-80-244-3732-3.
7. KARIMI, P., E. KAMALI, S. MOUSAVI a M. KARAHMADI. Environmental factors influencing the risk of autism. *J Res Med Sci*. Iran, 2017, **22**(27). Dostupné z: doi:10.4103/1735-1995.200272
8. LAM, K., M. AMAN a L. ARNOLD. Eurochemical correlates of autistic disorder: a review of the literature. *Res Dev Disabil*. 2006, **27**(3), 254-89. Dostupné z: doi:10.1016/j.ridd.2005.03.003
9. OŠLEJŠKOVÁ, H. a J. PEJČOCHOVÁ. Autizmy. *Česká a Slovenská neurologie a neurochirurgie*. Brno, 2010, **73/106**(6), 627-642. ISSN 1802-4041.
10. MARROTA, R. The Neurochemistry of Autism. *Brain sciences*. 2020, **10**(3), 163. Dostupné z: doi:10.3390/brainsci10030163
11. PARDO, A. a Ch. EBERHART. The Neurobiology of Autism. *Brain Pathology*. 2007, **17**(4), 434-447. Dostupné z: doi:10.1111/j.1750-3639.2007.00102.x
12. PETINO, K. a Minaidou, D. Neurobiological Bases of Autism Spectrum Disorders and Implications for Early Intervention: A Brief Overview. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*. 2017, **69**(1-2), 38-42. Dostupné z: doi:10.1159/000479181
13. JUST, M., T. KELLER a V. MALAVE. Autism as a neural systems disorder: A theory of frontal-posterior underconnectivity. *Neuroscience & Biobehavioral*

- Reviews*. 2012, **36**(4), 1292-1313. Dostupné z: doi:10.1016/j.neubiorev.2012.02.007
14. CAMPBELL, D., R. D'ORONZIO, K. GARBETT a P. EBERT. Disruption of cerebral cortex MET signaling in autism spectrum disorder. *Annals of Neurology*. 2007, **62**(3), 243-50. Dostupné z: doi:10.1002/ana.21180
 15. KWON, Ch., B. LUIKART a C. POWELL. Pten Regulates Neuronal Arborization and Social Interaction in Mice. *Neuron*. 2004, **50**(3), 377-388. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuron.2006.03.023
 16. ENDO, T. a T. SHIORI. Altered chemical metabolites in the amygdala-hippocampus region contribute to autistic symptoms of autism spectrum disorders. *Biological Psychiatry*. 2007, **62**(9), 1030-7. Dostupné z: doi:10.1016/j.biopsych.2007.05.015
 17. KLENEROVÁ, V. a HYNIE S. Neurobiologie autismu. *Psychiatrie* 2008; **12**(Suppl. 2): 11–16.
 18. WONG, N. a J. FINDON. Serotonin differentially modulates the temporal dynamics of the limbic response to facial emotions in male adults with and without autism spectrum disorder (ASD): a randomised placebo-controlled single-dose crossover trial. *Neuropsychopharmacology*. 2020, **45**(13), 2248-2256. Dostupné z: doi:10.1038/s41386-020-0693-0.
 19. DONOVAN, A. a M. BASSON. The neuroanatomy of autism – a developmental perspective. *Journal of Anatomy*. 2016, **230**(1), 4-15. Dostupné z: doi:10.1111/joa.12542
 20. SOFOLOGI, M., E. MARKOU a A. KAMARI. Emphasizing on the Neurobiological Basis of Autism Spectrum Disorder: A Closer Look to a Different Brain. *Journal of Dual Diagnosis*. 2020, **5**(1-2), 1-6. Dostupné z: doi:10.36648/2472-5043.5.1.2
 21. KANA, R., L. LIBERO a M. MOORE. Disrupted cortical connectivity theory as an explanatory model for autism spectrum disorders. *Physics of Life Reviews*. 2011, **8**(4), 410-437. Dostupné z: doi:10.1016/j.plrev.2011.10.001
 22. KRISTEN S., M. AMAN a L. ARNOLD. Neurochemical correlates of autistic disorder: a review of the literature. *Res Dev Disabil*. 2006, **27**(2), 254-89. Dostupné z: doi:10.1016/j.ridd.2005.03.003
 23. HOWLIN, P. Autism spectrum disorders. *Psychiatry*. Elsevier, 2006, **5**(9), 320-324.

24. DANHOFER, P., O. HORÁK, Š. AULICKÁ a H. OŠLEJŠKOVÁ. Genetické a neurobiologické aspekty komorbidního výskytu poruch autistického spektra a epilepsie. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2019, **82/115(2)**, 148–154. Dostupné z: doi:10.14735/amcsnn2019148
25. DUDOVÁ, I., Š. BERANOVÁ a M. HRDLIČKA. Screening a diagnostika dětského autismu v raném dětství. *Pediatr. praxi*. 2013, **14(3)**, 153-156.
26. CHUGANI, D. Neuroimaging and neurochemistry of autism. *Pediatric clinics North Am*. 2012, **59(1)**, 63-73. Dostupné z: doi:10.1016/j.pcl.2011.10.002.
27. HORDER, J. a M. PETRINOVIC. Glutamate and GABA in autism spectrum disorder: a translational magnetic resonance spectroscopy study in man and rodent models. *Transl. Psychiatry*. 2018 May 25, **8(1)**:106. Dostupné z: doi:10.1038/s41398-018-0155-1
28. PIZZARELLI, R. a E. CHERUBINI. Alterations of GABAergic Signaling in Autism Spectrum Disorders. *Neural Plasticity*. Italy, 2011, 2090-5904. Dostupné z: doi:10.1155/2011/297153
29. COGHLAN, S., J. HORDER a B. INKSTER. GABA system dysfunction in autism and related disorders: From synapse to symptoms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2011, **36(9)**, (2044-2055):297153. Dostupné z: doi:10.1016/j.neubiorev.2012.07.005
30. TEMER H. Blood and brain glutamate levels in children with autistic disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders Volume*. 2013, **7(4)**, 541-548. Dostupné z: doi: 10.1016/j.rasd.2012.12.005
31. PRICE, J. Limbic System. *Encyclopedia of the Human Brain*. USA: Academic press, 2002, s. 695-702. ISBN 9780122272103.
32. GARBARINO, V. a T. GILMAN. Extreme enhancement or depletion of serotonin transporter function and serotonin availability in autism spectrum disorder. *Pharmacological Research*. 2019, **140**, 85-99. Dostupné z: doi:10.1016/j.phrs.2018.07.010.
33. MULLER, C., A. ANACKER a J. VEENSTRA-VANDERWEELE. The serotonin system in autism spectrum disorder: from biomarker to animal models. *Neuroscience*. 2016, **321**, 24-41. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroscience.2015.11.010.

34. KRIETE, T. a D. NOELLE. Dopamine and the Development of Executive Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. *PLOS ONE*. 2015, **10**(3), e0121605. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0121605
35. SABOORY, E., M. GHASEMI a N. MEHRANFARD. Norepinephrine, neurodevelopment and behavior. *Neurochemistry International*. 2020, **135**. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuint.2020.104706
36. KUBOTA, M., J. FUJINO a S. TEI. Binding of Dopamine D1 Receptor and Noradrenaline Transporter in Individuals with Autism Spectrum Disorder: A PET Study. *Cerebral Cortex*. 2020, **30**, 6458–6468. Dostupné z: doi:10.1093/bhaa211
37. DEUTSCH, S. a J. BURKET. The $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor: A mediator of pathogenesis and therapeutic target in autism spectrum disorders and Down syndrome. *Biochemical Pharmacology*. 2015, **97**(4), 363-377. Dostupné z: doi:10.1016/j.bcp.2015.06.005
38. MARTIN-RUIZ, C.M., M. LEE a R.H. PERRY. Molecular analysis of nicotinic receptor expression in autism. *Molecular Brain Research*. 2004, **123**(1-2), 81-90. Dostupné z: doi:10.1016/j.molbrainres.2004.01.003
39. ROY, A., M. ROY, S. DEB a G. UNWIN. Are opioid antagonists effective in attenuating the core symptoms of autism spectrum conditions in children: a systematic review. *Mental health*. 2015, **59**(4), 293-306. Dostupné z: doi:10.1111/jir.12122
40. AUVICHAYAPAT, N. a N. PATJANASOONTORN. Brain Metabolite Changes After Anodal Transcranial Direct Current Stimulation in Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2020, **13**(70). Dostupné z: doi:10.3389/fnmol.2020.00070. eCollection 2020.
41. ALAERTS, K., S. BERNAERDS a B. VANAUDENAERDE. Amygdala–Hippocampal Connectivity Is Associated With Endogenous Levels of Oxytocin and Can Be Altered by Exogenously Administered Oxytocin in Adults With Autism. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 2019, **4**(7), 655-663. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpsc.2019.01.008
42. CATALDO, L., A. AZHARI a G. ESPOSITO. A Review of Oxytocin and Arginine-Vasopressin Receptors and Their Modulation of Autism Spectrum Disorder. *Front. Mol. Neurosci.* 2018, **11**(27). Dostupné z: doi:10.3389/fnmol.2018.00027

43. WU, Z. a S. HUANG. Autism spectrum disorder (ASD): Disturbance of the melatonin system and its implications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020, **130**. Dostupné z: doi:10.1016/j.biopha.2020.110496
44. LALANNE, S., C. FOUGEROU-LEURENT a G. ANDERSON. Melatonin: From Pharmacokinetics to Clinical Use in Autism Spectrum Disorder. *Molecular Science*. 2021, **22**(3), 1490. Dostupné z: doi:10.3390/ijms22031490
45. JIN PARK, E. a Y.-M. PARK. Melatonin and Sleep Problems in Children with Autism Spectrum Disorder. *Chronobiol Med*. 2020, **2**(2), 47-51. Dostupné z: doi:10.33069/cim.2020.000
46. JIN, Y., J. CHOI, J. WON a Y. HONG. The Relationship between Autism Spectrum Disorder and Melatonin during Fetal Development. *Molecules*. 2018, **23**(1), 198. Dostupné z: doi:10.3390/molecules23010198
47. CANNELL, J. Vitamin D and autism, what's new? *Rev Endocr Metab Disord*. 2017, **18**, 183–193. Dostupné z: doi:10.1007/s11154-017-9409-0
48. ALI, A., X. CUI a D. EYLES. Developmental vitamin D deficiency and autism: Putative pathogenic mechanisms. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018, **175**, 108-118. Dostupné z: doi:10.1016/j.jsbmb.2016.12.018
49. TREFILOVÁ, A. Antipsychotika v léčbě poruch autistického spektra. *Psychiatrie pro praxi*. 2016, **17**(2), 73-75. Dostupné z: doi:10.36290/psy.2016.019
50. PASTORINO, G., F. OPERTO a G. COPPOLA. Pharmacotherapy in Autism Spectrum Disorder: How, When and Why. *Broad Research in Artificial Intelligence and Neuroscience*. 2020, **11**(1), 47-56. Dostupné z: doi:10.18662/brain/11.1Sup1/28
51. DEFILIPPIS, M. a K. WAGNER. Treatment of Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents. *Psychopharmacol Bull*. 2016, **46**(2), 18-41.
52. HRDLIČKA, M. a I. DUDOVÁ. Farmakoterapie dětského autismu. *Česká psychiatrická společnost, z.s.* [online]. ČR, 2018, 10.6.2018 [cit. 2021-03-08]. Dostupné z: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/specialni-psychiatrie/f8-detska-psychiatrie-ii-autismus/farmakoterapie-detskeho-autismu>
53. MAREŠ, T a J. BUDAY. Praktické užití a indikace transkraniální stimulace stejnosměrným proudem. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2019, **82/115**(1), 37–47. Dostupné z: doi:10.14735/amcsnn201937