

Neuroanatomiczne, genetyczne i neurochemiczne aspekty autyzmu dziecięcego

Neuroanatomical, genetic and neurochemical aspects of infantile autism

Aneta Gerhant ¹, Marcin Olajossy ², Luiza Olajossy-Hilkesberger ²

¹ Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych w Suchowoli
Kierownik: lek. med. W. Bajkowska

² Katedra i Klinika Psychiatrii UM w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Czernikiewicz

Summary

Infantile autism is a neurodevelopmental disorder characterized by impairments in communication, reciprocal social interaction and restricted repetitive behaviors or interests. Although the cause of these disorders is not yet known, studies strongly suggest a genetic basis with a complex mode of inheritance. The etiopathogenetic processes of autism are extremely complex, which is reflected in the varying course and its symptomatology. Trajectories of brain development and volumes of its structures are aberrant in autistic patients. It is suggested that disturbances in serotonergic, gabaergic, glutaminergic, cholinergic and dopaminergic neurotransmission can be responsible for symptoms of autism as well as can disturb the development of the young brain. The objective of this article is to present the results of reasearch on neuroanatomical, neurochemical and genetic aspects of autism.

Słowa kluczowe: autyzm wczesnodziecięcy, neuroanatomia, neurotransmitery

Key words: infantile autism, neuroanatomy, neurotransmitters

Wstęp

Autyzm dziecięcy jest zaburzeniem o podłożu neurobiologicznym charakteryzującym się jakościowym zaburzeniem interakcji społecznych i komunikacji oraz występowaniem ograniczonych, stereotypowych wzorców zachowań [1, 2]. Podstawą kryteriów diagnostycznych autyzmu dziecięcego według systemów klasyfikacyjnych ICD-10 i DSM-IV jest triada następujących objawów: 1. jakościowe nieprawidłowości w kontaktach społecznych, 2. jakościowe nieprawidłowości w porozumiewaniu się, 3. ograniczone i powtarzane stereotypowe wzorce zachowań. Nieprawidłowości w zakresie przynajmniej jednego z wyżej wymienionych obszarów powinny być obecne przed ukończeniem trzeciego roku życia [1, 2].

W literaturze tematu funkcjonuje termin „spektrum zaburzeń autystycznych” (autistic spectrum disorders – ASD). Jest to termin „parasol”, który znaczeniowo w dużym stopniu pokrywa się z kategorią całościowych zaburzeń rozwoju (pervasive developmental disorders – PDD) w klasyfikacji DSM-IV i ICD-10. Posługiwanie się tym terminem w badaniach pozwala uniknąć wątpliwości diagnostycznych związanych z różnicowaniem autyzmu dziecięcego od innych zaburzeń z kręgu całościowych zaburzeń rozwoju [3]. Powyższe trudności stały się impulsem do wprowadzenia istotnych zmian w kryteriach diagnostycznych dotychczasowej kategorii PDD w obowiązującej od maja 2013 roku klasyfikacji DSM-V. Obejmują one w dużym skrócie: 1. rezygnację z terminu „całościowe zaburzenia rozwoju”, 2. wykluczenie zespołu Retta i dziecięcych zaburzeń dezintegracyjnych z klasyfikacji DSM-V, 3. zastąpienie trzech jednostek chorobowych: zaburzeń autystycznych, zespołu Aspergera i PDD-NOS jedną jednostką – spektrum zaburzeń autystycznych (ASD), 4. połączenie dwóch grup objawów z dotychczasowej triady diagnostycznej: zaburzeń interakcji społecznych i zaburzeń komunikacji w jedną domenę diagnostyczną, 5. wprowadzenie trójstopniowej klasyfikacji ASD – od L1 do L3, w zależności od nasilenia objawów oraz stopnia ich wpływu na codzienne funkcjonowanie, 6. wykluczenie kryterium opóźnienia rozwoju mowy, 7. zastąpienie dotychczas obowiązującego kryterium wieku, w jakim pojawiają się pierwsze objawy choroby, określeniem „początek we wczesnym dzieciństwie” oraz zasygnalizowanie, że objawy mogą nie manifestować się w pełni do czasu, gdy wymagania społeczne przekroczą umiejętności osoby, 8. zalecenie uszczegóławiania diagnozy w oparciu o dodatkowe informacje, takie jak początek i przebieg kliniczny, czynniki etiologiczne, zdolności poznawcze, zdolności językowe, nasilenie objawów w dwóch głównych domenach diagnostycznych, choroby współistniejące [4].

Wskaźniki rozpowszechnienia autyzmu w badaniach publikowanych w latach od 1966 do 2009 osiągają wartości od 0,7/10 000 do 72,6/10 000, średnio 12,7/10 000 i korelują pozytywnie z rokiem publikacji badań [5]. W Polsce nie prowadzono badań epidemiologicznych dotyczących autyzmu. Przypuszcza się, że w naszym kraju żyje co najmniej 30 tysięcy osób z tym zaburzeniem. Według Fundacji SYNAPSIS liczbę dzieci i młodzieży dotkniętych autyzmem na terenie województwa mazowieckiego (bez osób dorosłych) w 2008 r. szacuje się na powyżej 1 000 osób (www.synapsis.waw.pl). Stosunek liczby chłopców do dziewczynek z autyzmem wynosi średnio 4,3:1 [5].

W artykule zostaną przedstawione neuroanatomiczne, genetyczne i neurochemiczne aspekty tego zaburzenia.

Neuroanatomia autyzmu

U osób z autyzmem powiększone są półkule mózgu i mózdzku oraz jądra ogoniaste, podczas gdy objętość ciała modelowatego jest zredukowana [6]. Tuż po narodzinach obwód głowy dzieci z autyzmem jest prawidłowy lub nieco mniejszy niż u zdrowych noworodków. Akceleracja jego wzrostu następuje około 12 miesiąca życia. W tym okresie obserwuje się często pierwsze objawy autyzmu. Objętość mózgu dzieci autystycznych w wieku od 18 miesięcy do 4 lat jest od 5 do 10% większa niż w grupach kontrolnych [7]. Po tej fazie przyspieszonego rozwoju mózgu następuje spowolnienie

jego wzrostu tak, że u starszych dzieci i adolescentów z autyzmem jego wymiary mieszczą się w granicach normy [8]. Hiperplazja dotyczy w większym stopniu istoty białej mózgu [7].

W przeciwieństwie do objętości mózdzku, która w badaniach MRI prowadzonych w różnych grupach wiekowych jest większa niż w grupie kontrolnej, robak mózdzku wykazuje cechy hipoplazji w obrębie płacików od VI do VII [6, 9]. Webb i wsp. [9] nie zaobserwowali żadnej zależności między wymiarami tych struktur a nasileniem objawów autyzmu, jak również poziomem inteligencji badanych. W badaniu Schumann i wsp. [10] analizowano wielkość jądra migdałowego w grupie chłopców z autyzmem w wieku od 8 do 18 lat. U badanych w wieku od 8 do 12 lat było ono większe o 15% w porównaniu z grupą kontrolną, podczas gdy u starszych chłopców różnice te zaniżały. Objętość jądra migdałowego u zdrowych chłopców z wiekiem wzrosła o 40%. Takich zmian nie zaobserwowano w grupie chłopców z autyzmem. W innym badaniu ta sama autorka wykazała dodatnią korelację między objętością jądra migdałowego a nasileniem problemów komunikacyjnych i społecznych w autyzmie [11].

Chung i wsp. [12] w swoim badaniu odkryli, że gęstość istoty białej ciała modzlowatego u badanych osób z autyzmem była mniejsza w obrębie dzioba, płata i kolana. Zmiany te mogą odpowiadać za mniejszą łączność funkcjonalną pomiędzy półkulami mózgowymi, warunkującą zaburzenia języka i zachowania [6, 12].

Objętość jąder ogoniastych w mózgu osób autystycznych jest istotnie większa niż u zdrowych osób [6]. W badaniu Hollandera i wsp. [13] powiększenie prawego jądra ogoniastego oraz skorupy wiązało się z większym nasileniem zachowań stereotypowych.

Badania neuropatologiczne

Kora mózgu u osób z autyzmem charakteryzuje się większą grubością oraz gęstością upakowania neuronów, nieregularnym układem warstw i słabo zaznaczoną granicą między istotą szarą a białą. Ponadto opisywano ektopowe ogniska istoty szarej oraz zwiększoną ilość neuronów w istocie białej. W mózdzku obserwowano redukcję ilości komórek Purkiniego. Komórki hipokampu i jądra migdałowego są mniejsze i gęściej upakowane, a ich drzewa dendrytyczne są słabiej rozgałęzione. Opisywane zmiany powstają w okresie embriogenezy i uwarunkowane są prawdopodobnie zmniejszeniem stężenia w korze mózgu i mózdzku reeliny (białka odpowiedzialnego za proces migracji i laminacji kory mózgowej w okresie embriogenezy) oraz białka Bcl-2 będącego inhibitorem apoptozy [14].

Badania genetyczne

Ryzyko zachorowania rodzeństwa dzieci autystycznych wynosi od 2 do 5% i jest wyższe niż w populacji ogólnej [15]. Zgodność zachorowań bliźniąt monozygotycznych wynosi 60%, a dizygotycznych – 0%. Po uwzględnieniu w badaniu występowania cech, takich jak zaburzenia relacji społecznych i komunikacji, wskaźniki te wzrastają odpowiednio do 92% i 10% [16]. Ponadto u rodziców i krewnych dzieci z autyzmem

stwierdza się występowanie cech szerokiego spektrum autyzmu, takich jak sztywność, nieprawidłowości w relacjach społecznych, zaburzenia w zakresie pragmatycznej funkcji języka. W rodzinach, w których na autyzm choruje więcej niż jedno dziecko, cechy te częściej spotykane są u obojga rodziców i są bardziej nasilone [17].

Okolo 10% wszystkich przypadków autyzmu to autyzm wtórny rozpoznawany w stwardnieniu guzowatym, takich zespołach jak zespół Angelmana, Retta, Smitha-Lemliego-Opitza, Pradera-Williego, nieleczonej fenyloketonurii [18]. ASD diagnozuje się u 30% osób z zespołem łamliwego chromosomu X (FXS), natomiast w 7 do 8% przypadków autyzmu idiopatycznego udaje się zidentyfikować mutację genu FMR1 [19]. Gen ten koduje białko FMRP zaangażowane w proces tworzenia synaps, a jego premutacja, chociaż nie manifestuje się fenotypowo, może stanowić czynnik ryzyka autyzmu [19, 20]. Zespół Retta występuje wyłącznie u kobiet i jest spowodowany mutacją genu MECP2 zlokalizowanego na chromosomie X, kodującego białko regulujące transkrypcję genów zaangażowanych w rozwój mózgu. Istnieją dane potwierdzające mniejszą ekspresję tego białka w mózgu osób autystycznych [21].

Anomalie budowy chromosomów występują 7,4 raza częściej u osób z autyzmem niż w populacji ogólnej [22]. Opisywane w autyzmie aberracje chromosomalne to między innymi duplikacje, delecje i inwersje w rejonie 15q11-13, translokacja 7q22-q33 (gdzie zlokalizowano geny RELN, FOXP2, NPTX2), translokacja Xp22.3 (rejon dla genu NLGN4) [22].

Badania analizy sprzężeń potwierdziły związek niemal każdego chromosomu z autyzmem. Ich wyniki są jednak rozbieżne i trudne do porównania ze względu na różnice w metodologii [23]. Jednak największe znaczenie przypisuje się dla regionu 7q22-q32. Natomiast Autism Genom Project Consortium przeprowadziło analizę sprzężeń w skali całego genomu u 1181 rodzin z wieloma przypadkami autyzmu z zastosowaniem 10 000 markerów, potwierdzając jedynie sprzężenie autyzmu z locus 11p12-p13 [24].

Najmocniejszą pozycję wśród genów kandydujących mają SCL6A4, RELN, PTEN, TSC1, TSC2, NLGN3, NLGN4, NRXN1, CNTNAP2, SHANK3 [22, 25]. Zidentyfikowano również kilka CNV mających znaczenie w autyzmie: delecje/duplikacje w rejonie 16p11.2, 15q13.3 oraz mikrodelecje/duplikacje w rejonie 11q21.1 [22, 25].

Ponieważ autyzm jest złożonym i heterogennym zaburzeniem, badania endofenotypów mogą rzucić więcej światła na jego uwarunkowania genetyczne [25]. Bradford i wsp. [26] wykazali wzmocnienie sygnału sprzężenia 7q i 13q, badając rodziny obciążone autyzmem, wyselekcjonowane pod kątem opóźnienia w rozwoju mowy. Natomiast Molloy i wsp. [27] zaobserwowali sprzężenie locus 21q i 7q w podgrupie autyzmu z regresją rozwojową.

Badania neurochemiczne

Hiperserotonergiczna teoria autyzmu zakłada, że wczesna ekspozycja na zbyt wysokie stężenia 5-HT powoduje redukcję ilości receptorów serotoninowych, prowadząc w późniejszych fazach rozwoju do zmniejszenia wrażliwości na działanie serotoniny [28]. Poziom serotoniny we krwi u osób z ASD jest o 25 do 50% wyższy w porównaniu z osobami nie przejawiającymi cech autyzmu, a różnice te są najbar-

dzieci widoczne przed okresem dojrzewania [29]. U zdrowych dzieci, w pierwszych pięciu latach życia, stężenie serotoniny jest dwukrotnie wyższe, a następnie spada do poziomu charakterystycznego dla dorosłych. U dzieci z ASD wzrasta ono stopniowo między 2 a 15 rokiem życia i jest 1,5 raza większe niż u dorosłych [30]. Badanie SPECT potwierdziło mniejszą zdolność wiązania serotoniny do transportera w korze czołowej u osób z autyzmem. Redukcja ta wydaje się wyraźniejsza u adolescentów w porównaniu z młodszymi grupami wiekowymi [31]. Wykazano istnienie dwóch funkcjonalnych polimorfizmów genu transportera serotoniny – allelu długiego (l) i krótkiego (s) – związanych z delecją lub insercją 44 par zasad w rejonie promotora. Ekspresja genu HTT jest o połowę mniejsza w przypadku haplotypu ls i ss w porównaniu z haplotypem ll. Teoretycznie nadmierna ekspresja HTT może skutkować zbyt szybką eliminacją serotoniny ze szczeliny synaptycznej, powodując względny niedobór tego neuroprzekaźnika w mózgu [32]. Żaden z tych alleli nie jest czynnikiem ryzyka autyzmu, jednak ich polimorfizm może modyfikować ekspresję fenotypową choroby [33]. Genotyp ss lub ls wiąże się z większym nasileniem zaburzeń w zakresie komunikacji oraz odwzajemniania społecznego, podczas gdy u osób z genotypem ll bardziej zauważalne są zachowania agresywne i stereotypowe [32, 34]. O zaburzeniu neurotransmisji serotoninergicznej u osób z autyzmem może świadczyć skuteczność inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny w zakresie objawów, takich jak zachowania powtarzalne, stereotypie, agresja, napady złości, drażliwość, objawy lękowe i depresyjne, oraz pewnych aspektów zaburzeń komunikacji i interakcji społecznych [34, 35].

Acetylocholina jest neurotransmiterem biorącym udział w regulacji procesów poznawczych, uwagi i pamięci. Istnieją badania potwierdzające występowanie nieprawidłowej ekspresji receptorów cholinergiczych, głównie nikotynowych, u osób z autyzmem. Większość tych badań to badania post mortem prowadzone na małych grupach [36]. Na przykład Perry i wsp. [37] wykazali redukcję wiązania agonistów do receptorów nikotynowych ($\alpha 4\beta 2$) o 65% do 73% w korze czołowej i ciemieniowej oraz o 30% do receptorów muskarynowych M1 w korze ciemieniowej u osób z autyzmem w porównaniu z osobami upośledzonymi umysłowo bez cech autyzmu. W badaniu Lee i wsp. [38] powinowactwo alfa-bungarotoksyny do receptorów nikotynowych $\alpha 4\beta 2$ komórek Purkinjego było 40–50% mniejsze, a do receptorów $\alpha 7$ trzykrotnie większe u osób z autyzmem w porównaniu z osobami zdrowymi i upośledzonymi umysłowo. Ponadto badanie immunochemiczne ujawniło redukcję ilości podjednostek $\alpha 4$ w warstwie zwojowej oraz wzrost podjednostek $\alpha 7$ w warstwie ziarnistej kory mózdzku pochodzącej od osób z autyzmem. Opisane zmiany w korze mózgu prawdopodobnie mają związek ze zmniejszoną ekspresją genów podjednostek $\alpha 4\beta 2$, natomiast w korze mózdzku są one wynikiem zaburzeń procesów potranskrypcyjnych [39]. Być może są to wtórne zmiany kompensacyjne niemające bezpośredniego związku z osiowymi objawami autyzmu. Receptory $\alpha 7$ zlokalizowane są na hamujących interneuronach gabaergiczych. Ich selektywna stymulacja za pomocą agonistów receptorów nikotynowych lub pozytywnych modulatorów allosterycznych może promować sekrecję GABA, przywracając zakłóconą równowagę między neurotransmisją glutaminergiczną i gabaergiczną w autystycznym mózgu. Jest to jeden z kierunków, w jakim podążają

obecnie badania kliniczne [36]. Ponadto inhibitory wychwyty zwrotnego acetylocholi-ny (riwastygmina, donepezil oraz galantamina) przynoszą pewną poprawę w zakresie uwagi i komunikacji, jak również redukują nadpobudliwość ruchową i drażliwość u dzieci i adolescentów z autyzmem [37].

W autyzmie możemy mieć do czynienia z brakiem równowagi między działaniem aktywizującym i hamującym glutaminianu i GABA. Postuluje się istnienie supresji GABA, która może skutkować nadmierną stymulacją mózgu i brakiem zdolności do filtrowania nadmiaru bodźców pochodzących ze środowiska wewnętrznego i zewnętrznego [40]. Dekarboksylaza glutaminianu (GAD) jest czynnikiem ograniczającym syntezę GABA z kwasu glutaminianu. W badaniu post mortem stężenie GAD w mózdku i korze ciemieniowej osób z autyzmem było o 48–61% mniejsze w porównaniu z grupą kontrolną [41]. Ponadto stężenie kwasu glutaminowego w próbkach krwi autystycznych pacjentów było wyższe niż w grupie kontrolnej i korelowało ono pozytywnie z nasileniem zaburzeń funkcjonowania społecznego [42]. Aktywność glutaminergiczna w mózgu osiąga szczyt w drugim roku życia, a więc w okresie, kiedy najczęściej obserwuje się pierwsze objawy autyzmu. Zaburzenia rozwoju mózgu spotykane w autyzmie mogą być spowodowane ekscytotoksycznym efektem działania wysokich stężeń glutaminianu [43]. Nadmierna stymulacja glutaminergiczna zwiększa również ryzyko napadów padaczkowych [41]. U 5 do 38% osób z autyzmem występują napady padaczkowe, a u znacznie większego odsetka stwierdza się ogniskowe zmiany w zapisie EEG (iglice, zespoły iglica–fala wolna) [44]. 21% autystycznych pacjentów posiada autoprzeciwiacła specyficzne dla interneuronów GABA zlokalizowanych w mózdku oraz innych rejonach mózgu [45]. Również w hipokampie gęstość receptorów GABA-A jest zredukowana, co wyraża się mniejszym potencjałem wiązania benzodiazepin w tym rejonie [46]. Walproinian sodu, blokując katabolizm kwasu γ -aminomasłowego oraz zależne od napięcia kanały sodowe, skutecznie niweluje zachowania powtarzalne i stereotypowe u dzieci z autyzmem w porównaniu z placebo. Natomiast próby oddziaływania na przewodnictwo glutaminergiczne za pomocą lamotryginy i amantadyny nie przyniosły oczekiwanych rezultatów [35].

Oksytocyna jest neuromodulatorem zaangażowanym między innymi w tworzenie więzi społecznych. W badaniu Modahl i wsp. [47] stężenie oksytocyny w osoczu u dzieci zdrowych było wyższe i wzrastało z wiekiem, czego nie zaobserwowano w grupie badanych z autyzmem. Co ciekawe, stężenie oksytocyny w grupie dzieci zdrowych korelowało pozytywnie z umiejętnościami społecznymi, natomiast u dzieci z autyzmem korelacja ta była negatywna. Autorzy zasugerowali, że niski poziom oksytocyny u dzieci z autyzmem może być skutkiem działania mechanizmów kompensacyjnych wynikających z nieprawidłowości receptorowych. W badaniu Greene i wsp. [48] stosunek stężenia prekursora oksytocyny do oksytocyny był dwukrotnie wyższy u dzieci z autyzmem w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną, co może świadczyć o istnieniu zaburzeń w zakresie przemiany prohormonu do aktywnej cząsteczki. Podawanie oksytocyny osobom z autyzmem drogą parenteralną lub donosową wiąże się z poprawą w zakresie powtarzalnych zachowań oraz podnosi zdolność do rozpoznawania emocji u innych [49, 50].

Leki przeciwpsychotyczne starej i nowej generacji, takie jak haloperidol i risperidon, działają korzystnie w zakresie zaburzeń zachowania (agresja, napady złości oraz zachowania samouszkodzające) oraz poprawiają umiejętności społeczne i językowe u osób z autyzmem [35]. Może to świadczyć o nadczynności dopaminergicznej u tej grupy pacjentów. Jednak wyniki badań oceniających poziom metabolitów dopaminy w płynie mózgowo-rdzeniowym są niejednoznaczne [51, 52]. Istnieją dane potwierdzające zmniejszoną aktywność dopaminergiczną w korze przedczołowej w autyzmie [53]. Prenatalna ekspozycja na wysokie stężenia dopaminy pochodzącej od matki może skutkować regulacją w dół receptorów dopaminowych oraz redukcją syntezy dopaminy u płodu. Efekt ten może utrzymywać się na dalszych etapach rozwoju. Dzieci, których matki posiadały allel genu D β H (β -hydroksylazy dopaminy, enzymu przekształcającego dopaminę do noradrenaliny) warunkującego mniejszą ekspresję kodowanego białka, były obciążone większym ryzykiem autyzmu, chociaż sam allel nie predysponował bezpośrednio do tej choroby [54].

Hipoteza pękniętego lustra

Hipoteza pękniętego lustra zakłada istnienie nieprawidłowej aktywności komórek lustrzanych w mózgu osób autystycznych. Komórki lustrzane są odpowiedzialne za mentalne odwzorowanie czynności ruchowych, emocji oraz doznań sensorycznych obserwowanych u innych osób. U ludzi z autyzmem obniżona aktywność tych komórek w rejonie zakrętu czołowego dolnego może wyjaśniać brak umiejętności rozumienia zamiarów innych osób, w wyspie i przedniej części zakrętu obręczy – trudności w rozumieniu stanów emocjonalnych, a w zakręcie kątowym – zaburzeń językowych [55]. Oberman i wsp. [56], monitorując fale mi w zapisie EEG, dowiedli, że u osób z autyzmem aktywność neuronów lustrzanych w korze przedruchowej jest obniżona. Fale te tłumione są przez wyładowania neuronów ruchowych podczas wykonywania świadomych ruchów ciała oraz wyładowania neuronów lustrzanych podczas obserwowania tych ruchów u innych. U dzieci z autyzmem nie obserwuje się tłumienia fal mi podczas obserwowania ruchów innych osób, co potwierdza małą aktywność neuronów lustrzanych.

Pomimo szeroko zakrojonych badań nie udało się do tej pory ustalić jednej spójnej teorii etiopatogenezy autyzmu. Wydaje się, że jest ona niezwykle złożona, co znajduje odzwierciedlenie w zróżnicowanym przebiegu tego zaburzenia i jego symptomatologii. Być może badania prowadzone na dużych grupach pacjentów bardziej homogenicznych pod względem objawów, jak również tworzenie modeli zwierzęcych autyzmu pozwolą w przyszłości na opracowanie bardziej skutecznych metod leczenia tego zaburzenia.

Нейроанатомические, генетические и нейрохимические аспекты детского аутизма

Содержание

Детский аутизм является нейроразвивающимся нарушением, характеризующийся нарушениями коммуникации, взаимоотношений во внешней среде, а также присутствием повторяющегося образца поведения и заинтересованности. Хотя и не идентифицировано, до сего времени, причин этого нарушения указывается на генетический фон со сложной моделью

наследования. Этиопатогенез аутизма необыкновенно сложен, что находит свое отражение в разнородном течении и симптоматологии этого нарушения. Траектория развития мозга, так и объема его определенных структур указывают на отклонения у лиц с аутизмом. Нарушения в области серотонинэргической нейротрансмиссии, а также и допаминэргической могут обуславливать симптоматику болезни, как и нарушать развитие мозга. Артикул ставит задание представления результатов исследований, относящихся нейроанатомических, нейрохимических и генетических аспектов аутизма. Ключевые слова: раннедетский аутизм, нейроанатомия, нейротрансмитеры

Neuroanatomische, genetische und neurochemische Aspekte von frühkindlichem Autismus

Zusammenfassung

Frühkindliches Autismus ist eine Störung der neuronalen Entwicklung, die sich mit Unrichtigkeiten beim Kommunizieren, gegenseitigen sozialen Beziehungen und mit einem wiederholbaren Verhaltensmuster und Interessensmuster charakterisiert. Obwohl man bisher die Ursachen dieser Erscheinung nicht erforscht hat, vermutet man die genetische Grundlage mit einem zusammengesetzten Vererbungsmuster. Die Ätiopathogenese vom Autismus ist außergewöhnlich zusammengesetzt, was eine Abbildung im unterschiedlichem Verlauf und Symptomatologie dieser Störung findet. Die Trajektorie der Hirnentwicklung, wie auch das Volumen seiner gewissen Strukturen zeigen Unrichtigkeiten bei den Personen mit Autismus. Die Störungen im Bereich der serotonergen, gabaergen, glutaminergen, cholinergen und dopaminergen Neurotransmission können die Symptomatologie der Krankheit bedingen und auch die Hirnentwicklung stören. Der Artikel hat zum Ziel die Ergebnisse der Untersuchungen zur Neuroanatomie, Neurochemie und Genetik von Autismus zu besprechen.

Schlüsselwörter: frühkindliches Autismus, Neuroanatomie, Neurotransmitter

Les aspects neuro-anatomiques, génétiques et neurochimiques de l'autisme infantile

Résumé

L'autisme infantine est un trouble du neuro-développement qui se caractérise par les déficits et les perturbations de la communication, des interactions sociales et par des comportements et les intérêts stéréotypés et répétitifs. Bien que les causes de ce trouble ne soient pas identifiées on suggère la base génétique avec un complexe mode d'héritage. L'étiopathogénie de l'autisme est très complexe et il en résulte le cours varié de ce trouble et de sa symptomatologie. La trajectoire du développement du cerveau et le volume de certains de ses structures sont aberrants chez les personnes avec l'autisme. Les troubles de la neurotransmission sérotoninergique, GABAergique, glutaminergique, cholinergique et dopaminergique peuvent conditionner les symptômes de l'autisme et troubler le développement du cerveau. Cet article présente les résultats des recherches concernant les aspects neuro-anatomiques, neurochimiques et génétiques de l'autisme.

Mots clés : autisme infantine, neuro-anatomie, neurotransmetteurs

Piśmiennictwo

1. *Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10*. Kraków–Warszawa: Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Instytut Psychiatrii i Neurologii; 1998
2. Jacek Wciórka. red. *Kryteria diagnostyczne według DSM-IV-TR*. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2008.
3. Ewa Pisula. *Małe dziecko z autyzmem*. Sopot: Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne; 2005.
4. www.autismconsortium.org/symposium-files/WalterKaufmannAC2012Symposium.pdf (dostęp: 13.10.2013)

5. Fombonne E, Quirke S, Hagen A. *Prevalence and interpretation of recent trends in rates of pervasive developmental disorders*. *Mcgill J. Med.* 2009; 12(2): 73.
6. Stanfield AC, McIntosh AM, Spencer MD, Philip R, Gaur S, Lawrie SM. *Towards a neuroanatomy of autism: a systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies*. *Eur. Psychiatry* 2008; 23(4): 289–299.
7. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. *Neuroanatomy of autism*. *Trends Neurosci.* 2008; 31(3): 137–145.
8. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD i wsp. *Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study*. *Neurology* 2001; 57(2): 245–254.
9. Webb SJ, Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW, Giedd J, Dawson G i wsp. *Cerebellar vermal volumes and behavioral correlates in children with autism spectrum disorder*. *Psychiatry Res.* 2009; 172(1): 61–67.
10. Schumann CM, Hamstra J, Goodlin-Jones BL, Lotspeich LJ, Kwon H, Buonocore MH i wsp. *The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages*. *J. Neurosci.* 2004; 24(28): 6392–6401.
11. Schumann CM, Barnes CC, Lord C, Courchesne E. *Amygdala enlargement in toddlers with autism related to severity of social and communication impairments*. *Biol. Psychiatry* 2009; 66(10): 942–949.
12. Chung MK, Dalton KM, Alexander AL, Davidson RJ. *Less white matter concentration in autism: 2D voxel-based morphometry*. *Neuroimage* 2004; 23(1): 242–251.
13. Hollander E, Anagnostou E, Chaplin W, Esposito K, Haznedar MM, Licalzi E i wsp. *Striatal volume on magnetic resonance imaging and repetitive behaviors in autism*. *Biol. Psychiatry* 2005; 58(3): 226–232.
14. Palmen SJ, van Engeland H, Hof PR, Schmitz C. *Neuropathological findings in autism*. *Brain* 2004; 127(12): 2572–2583.
15. Szatmari P, Jones MB, Zwaigenbaum L, MacLean JE. *Genetics of autism: overview and new directions*. *J. Autism Dev. Disord.* 1998; 28(5): 351–368.
16. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E i wsp. *Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study*. *Psychol. Med.* 1995; 25(1): 63–77.
17. Losh M, Childress D, Lam K, Piven J. *Defining key features of the broad autism phenotype: a comparison across parents of multiple- and single-incidence autism families*. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2008; 147B(4): 424–433.
18. Rutter M, Bailey A, Bolton P, Le Couteur A. *Autism and known medical conditions: myth and substance*. *J. Child Psychol. Psychiatry* 1994; 35(2): 311–322.
19. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. *The genetics of autism*. *Pediatrics* 2004; 113(5): e472–e486.
20. Farzin F, Perry H, Hessel D, Loesch D, Cohen J, Bacalman S i wsp. *Autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder in boys with the fragile X permutation*. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2006; 27(supl. 2): S137–S144.
21. Lasalle JM, Yasui DH. *Evolving role of MeCP2 in Rett syndrome and autism*. *Epigenomics* 2009; 1(1): 119–130.
22. Losh M, Sullivan PF, Trembath D, Piven J. *Current developments in the genetics of autism: from phenome to genome*. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2008; 67(9): 829–837.
23. Trikalinos TA, Karvouni A, Zintzaras E, Ylisaukko-oja T, Peltonen L, Järvelä I i wsp. *A heterogeneity-based genome search meta-analysis for autism-spectrum disorders*. *Mol. Psychiatry* 2006; 11(1): 29–36.

24. Autism Genome Project Consortium, Szatmari P, Paterson AD, Zwaigenbaum L, Roberts W, Brian J i wsp. *Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements*. Nat. Genet. 2007; 39(3): 319–328.
25. Kumar RA, Christian SL. *Genetics of autism spectrum disorders*. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2009; 9(3): 188–197.
26. Bradford Y, Haines J, Hutcheson H, Gardiner M, Braun T, Sheffield V i wsp. *Incorporating language phenotypes strengthens evidence of linkage to autism*. Am. J. Med. Genet. 2001; 105(6): 539–547.
27. Molloy CA, Keddache M, Martin LJ. *Evidence for linkage on 21q and 7q in a subset of autism characterized by developmental regression*. Mol. Psychiatry 2005; 10(8): 741–746.
28. Whitaker-Azmitia PM. *Serotonin and brain development: role in human development*. Brain Res. Bull. 2001; 56(5): 479–485.
29. McBride PA, Anderson GM, Hertzog ME, Snow ME, Thompson SM, Khait VD i wsp. *Effects of diagnosis, race, and puberty on platelet serotonin levels in autism and mental retardation*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 1998; 37(7): 767–776.
30. Chugani DC, Muzik O, Behen M, Rothermel R, Janisse JJ, Lee J i wsp. *Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children*. Ann. Neurol. 1999; 45(3): 287–295.
31. Makkonen I, Riikonen R, Kokki H, Airaksinen MM, Kuikka JT. *Serotonin and dopamine transporter binding in children with autism determined by SPECT*. Dev. Med. Child Neurol. 2008; 50(8): 593–597.
32. Tordjman S, Gutknecht L, Carlier M, Spitz E, Antoine C, Slama F i wsp. *Role of the serotonin transporter gene in the behavioral expression of autism*. Mol. Psychiatry 2001; 6(4): 434–439.
33. Huang CH, Santangelo SL. *Autism and serotonin transporter gene polymorphisms: a systematic review and meta-analysis*. Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. 2008; 147B(6): 903–913.
34. Brune CW, Kim SJ, Salt J, Leventhal BL, Lord C, Cook EH Jr. *5-HTTLPR genotype-specific phenotype in children and adolescents with autism*. Am. J. Psychiatry 2006; 163(12): 2148–2156.
35. Myers SM. *The status of pharmacotherapy for autism spectrum disorders*. Expert Opin. Pharmacother. 2007; 8(11): 1579–1603.
36. Deutsch SI, Urbano MR, Neumann SA, Burket JA, Katz E. *Cholinergic abnormalities in autism: is there a rationale for selective nicotinic agonist interventions?* Clin. Neuropharmacol. 2010; 33(3): 114–120.
37. Perry EK, Lee ML, Martin-Ruiz CM, Court JA, Volsen SG, Merrit J i wsp. *Cholinergic activity in autism: abnormalities in the cerebral cortex and basal forebrain*. Am. J. Psychiatry 2001; 158(7): 1058–1066.
38. Lee M, Martin-Ruiz C, Graham A, Court J, Jaros E, Perry R i wsp. *Nicotinic receptor abnormalities in the cerebellar cortex in autism*. Brain 2002; 125(7): 1483–1495.
39. Martin-Ruiz CM, Lee M, Perry RH, Baumann M, Court JA, Perry EK. *Molecular analysis of nicotinic receptor expression in autism*. Brain Res. Mol. Brain Res. 2004 ;123(1–2): 81–90.
40. Hussman JP. *Suppressed GABAergic inhibition as a common factor in suspected etiologies of autism*. J. Autism Dev. Disord. 2001; 31(2): 247–248.
41. Fatemi SH, Halt AR, Stary JM, Kanodia R, Schulz SC, Realmuto GR. *Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices*. Biol. Psychiatry 2002; 52(8): 805–810.
42. Shinohe A, Hashimoto K, Nakamura K, Tsujii M, Iwata Y, Tsuchiya KJ i wsp. *Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2006; 30(8): 1472–1477.

43. Kornhuber J, Mack-Burkhardt F, Konradi C, Fritze J, Riederer P. *Effect of antemortem and postmortem factors on [3H]MK-801 binding in the human brain: transient elevation during early childhood.* Life Sci. 1989; 45(8): 745–749.
44. Levisohn PM. *The autism-epilepsy connection.* Epilepsia 2007; 48(supl. 9): 33–35.
45. Wills S, Rossi CC, Bennett J, Cerdeño VM, Ashwood P, Amaral DG i wsp. *Further characterization of autoantibodies to GABAergic neurons in the central nervous system produced by a subset of children with autism.* Mol. Autism 2011; 26: 2–5.
46. Blatt GJ, Fitzgerald CM, Guptill JT, Booker AB, Kemper TL, Bauman ML. *Density and distribution of hippocampal neurotransmitter receptors in autism: an autoradiographic study.* J. Autism Dev. Disord. 2001; 31(6): 537–543.
47. Modahl C, Green L, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C i wsp. *Plasma oxytocin levels in autistic children.* Biol. Psychiatry 1998; 43(4): 270–277.
48. Green L, Fein D, Modahl C, Feinstein C, Waterhouse L, Morris M. *Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms.* Biol. Psychiatry 2001; 50(8): 609–613.
49. Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria CM, Aronowitz BR i wsp. *Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders.* Neuropsychopharmacology 2003; 28(1): 193–198.
50. Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, Rinehart NJ, Tonge BJ, Lambert TJ i wsp. *Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders.* Biol. Psychiatry 2010; 67(7): 692–694.
51. Gillberg C, Svennerholm L, Hamilton-Hellberg C. *Childhood psychosis and monoamine metabolites in spinal fluid.* J. Autism Dev. Disord. 1983; 13(4): 383–396.
52. Narayan M, Srinath S, Anderson GM, Meundi DB. *Cerebrospinal fluid levels of homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in autism.* Biol. Psychiatry 1993; 33(8–9): 630–635.
53. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D, Cohen RM. *Low medial prefrontal dopaminergic activity in autistic children.* Lancet 1997; 350(9078): 638.
54. Robinson PD, Schutz CK, Macciardi F, White BN, Holden JJ. *Genetically determined low maternal serum dopamine beta-hydroxylase levels and the etiology of autism spectrum disorders.* Am. J. Med. Genet. 2001; 100(1): 30–36.
55. Perkins T, Stokes M, McGillivray J, Bittar R. *Mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders.* J. Clin. Neurosci. 2010; 17(10): 1239–1243.
56. Oberman LM, Hubbard EM, McCleery JP, Altschuler EL, Ramachandran VS, Pineda JA. *EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders.* Brain Res. Cogn. Brain Res. 2005; 24(2): 190–198.

Adres: Aneta Gerhant
Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych w Suchowoli
21-305 Suchowola

Otrzymano: 1.06.2012
Zrecenzowano: 28.11.2012
Otrzymano po poprawie: 17.07.2013
Przyjęto do druku: 3.10.2013