

UNIVERZITA PARDUBICE
Fakulta chemicko-technologická

Aspergerův syndrom

Tereza Truncová

Bakalářská práce
2016

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2013/2014

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Tereza Truncová**
Osobní číslo: **C11348**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Název tématu: **Aspergerův syndrom**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Seznamte se s literárními údaji, které se věnují problematice Aspergerova syndromu. Využijte například databázi Medline, Science Direct, apod.
2. Vypracujte přehlednou práci zabývající se příčinami a vznikem Aspergerova syndromu a uveďte možnosti diagnostiky tohoto syndromu.
3. Diskutujte možnosti terapie Aspergerova syndromu.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy: **dle potřeby**

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury: **dle potřeby**

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce:

doc. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.

Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **13. prosince 2013**

Termín odevzdání bakalářské práce: **18. července 2014**



prof. Ing. Petr Lošťák, DrSc.
děkan

L.S.



doc. RNDr. Zuzana Bílková, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 25. února 2014

Prohlášení autora

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 28. 06. 2016



Tereza Truncová

Poděkování

Děkuji vedoucímu mé bakalářské práce doc. Mgr. Romanu Kand'árovi, Ph.D. za odborné vedení a pomoc při psaní práce. Dále děkuji své rodině za podporu během mého studia.

Anotace

Bakalářská práce se zabývá charakteristikou Aspergerova syndromu, popsáním základní triády postižení a možnými metodami diagnostiky. Zmíněno je i několik komorbidních poruch spojených s Aspergerovým syndromem. Poslední část práce se věnuje možným příčinám vzniku.

Klíčová slova

Aspergerův syndrom, autistické poruchy, autismus, deprese, ADHD, epilepsie, syndrom fragilního X chromozomu, tuberózní skleróza, schizofrenie

Title

Asperger's syndrome

Annotation

This bachelor thesis deals with the characteristics of Asperger syndrome, describing the basic triad of impairments and possible diagnostic methods. The thesis also mentions several comorbid disorders associated with Asperger syndrome. The last part of this paper regards the possible causes.

Keywords

Asperger's syndrome, autistic disorder, autism, depression, ADHD, epilepsy, fragile X syndrome, tuberous sclerosis, schizophrenia

Obsah

Seznam zkratk	8
Seznam obrázků	9
Seznam grafů	9
Úvod	10
1 Aspergerův syndrom	12
1.1 Charakteristika Aspergerova syndromu	13
1.2 Diagnostika Aspergerova syndromu	15
1.2.1 Diagnostika dospívajících dětí a dospělých	16
2 Aspergerův syndrom a komorbidní onemocnění	19
2.1 Deprese a úzkost u lidí s Aspergerovým syndromem	19
2.2 Porucha pozornosti s hyperaktivitou	20
2.3 Aspergerův syndrom a epilepsie.....	21
2.3.1 Společné geny související s epilepsií a Aspergerovým syndromem	23
2.4 Aspergerův syndrom a syndrom fragilního chromozomu X.....	24
2.5 Aspergerův syndrom a TSC	27
2.6 Aspergerův syndrom a schizofrenie	29
3 Vznik Aspergerova syndromu	32
3.1 Dědičnost.....	32
3.2 Nervový systém	32
3.2.1 Zrcadlový neuron.....	33
3.2.2 Amygdala	34
3.3 Hormonální ovlivnění.....	36
3.3.1 Oxytocin	36
3.3.2 Pohlavní hormony	39
3.3.3 Serotonin.....	41
Závěr	43
Seznam literatury	44

Seznam zkratek

ICD-10	Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů
DSM-IV	Americká psychiatrická asociace
AQ	Kvocient autistického spektra
EQ	Empatický kvocient
CAST	The Childhood Autism Spectrum Test
SRS	Social Responsiveness Scale
ASSQ	Autism Spectrum Screening Questionnaire
ADHD	Porucha pozornosti s hyperaktivitou
FXS	Syndrom fragilního chromozomu X
TSC	Komplex tuberózní sklerózy
IL	Interleukin
TNF	Nekrotizující faktor
LPS	Lipopolysacharid
OXTR	Oxytocin receptor

Seznam obrázků

Obrázek 1 Hans Asperger.....	12
Obrázek 2 Lorna Wingová	12
Obrázek 3 Možné vztahy mezi vývojem mozku, epilepsií a poruchami autistického spektra.	23
Obrázek 4 Genové varianty FMR1.....	25
Obrázek 5 Chlapci a muži se syndromem fragilního chromozomu X	26
Obrázek 6 Signální dráhy u TSC	28
Obrázek 7 Model zánětu.....	31
Obrázek 8 Šedá hmota u pacientů se schizofrenií a autistickými poruchami.	31
Obrázek 9 Boční pohled na opičí mozek.....	34
Obrázek 10 Obraz mozku	36
Obrázek 11 Vliv podání oxytocinu na mozkovou aktivitu ve srovnání s podáním placebo.	38
Obrázek 12 Vliv oxytocinu na sociální chování	38
Obrázek 13 2D:4D - poměr prstů	41

Seznam grafů

Graf 1 Skóre rozdílů mezi pohlavím v CAST	18
---	----

Úvod

Tématem bakalářské práce je jedna z autistických poruch, a to Aspergerův syndrom. Toto téma jsem si vybrala, jelikož jsem již na střední škole psala závěrečnou maturitní práci zabývající se příbuznou poruchou, a to dětským autismem. Mám tedy k této problematice blízko.

Aspergerův syndrom je pervazivní neurovývojová porucha. Spadá do poruch autistického spektra, které jsou charakteristické triádou postižení, a to v oblasti komunikace, sociální interakce, představivosti a hře. Má mnoho společných rysů s dětským autismem, avšak v některých rysech se liší. U Aspergerova syndromu je zachována všeobecná inteligence, jedinci se vyznačují vysokým, někdy až nadprůměrným IQ. Zachována je i schopnost komunikovat, řeč může být opožděná, ale nejdéle kolem 5 roku života je již plně rozvinuta. S dětským autismem sdílí Aspergerův syndrom omezené zájmy, sociální deficity a opakující se chování. Stejně tak postihuje především chlapce, a to v poměru 10-15 chlapců na 1 dívku.

Mezi základní klinické příznaky při diagnostice Aspergerova syndromu patří nedostatek vcítění se, jednoduchá až jednostranná interakce, omezená schopnost navazovat a udržet si přátelství, pedantský projev a v neposledním nedostatečná neverbální komunikace. Aspergerův syndrom se diagnostikuje obtížněji než dětský autismus. U dětského autismu si různých problémů v sociálním chování můžeme všimnout již kolem 18. měsíce. U Aspergerova syndromu tomu bývá déle, až kolem 30. měsíce, často je to až v době, kdy dítě nastoupí do mateřské školy. V posledních letech byly vyvinuty různé diagnostické metody umožňující diagnostikovat poruchu. Patří mezi ně například metody založené na rodičovských dotaznících. Jsou to testy AQ (kvocient autistického spektra) a EQ (empatický kvocient) nebo CAST (The Childhood Autism Spectrum Test).

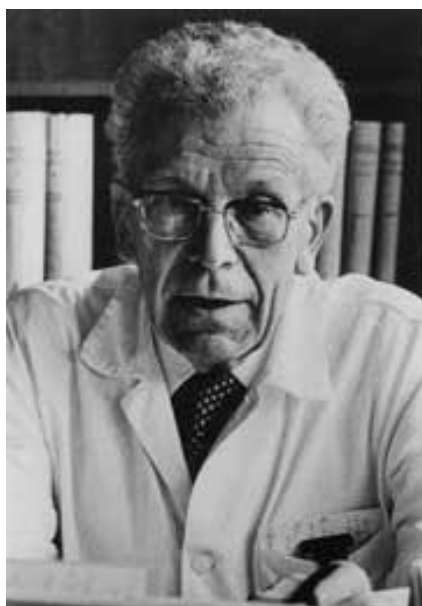
Aspergerův syndrom se často vyskytuje v kombinaci s jinou poruchou. Mezi některé komorbidní poruchy patří například deprese, ADHD (porucha pozornosti s hyperaktivitou, z angl. Attention Deficit Hyperactivity), epilepsie, FXS (syndrom fragilního X chromozomu), TSC (tuberózní skleróza) a schizofrenie. Vznik Aspergerova syndromu není doposud znám, existuje mnoho studií zabývajících se možným vznikem. Některé studie se věnují nervovému systému, kdy dysfunkce amygdaly nebo nepřítomnost zrcadlových

neuronů je považována za možnou příčinu vzniku. Dále je pozornost věnována hormonům, obzvláště těm pohlavním, které by mohly vysvětlit, proč jsou postiženi převážně chlapci. Existuje teorie extrémního mužského mozku, která se zabývá zvýšenou hladinou testosteronu a případnou souvislostí s Aspergerovým syndromem.

1 Aspergerův syndrom

Aspergerův syndrom řadíme mezi pervazivní neurovývojové poruchy autistického spektra. Poruchy autistického spektra jsou obecně charakterizovány postižením v oblasti komunikace, sociální interakce, představivosti, doprovázené omezenými zájmy a opakujícím se chováním (1; 2).

Za hlavního objevitele této poruchy považujeme vídeňského psychologa Hanse Aspergera (obrázek 1), který v roce 1944 popsal vzorce chování 4 chlapců ve věku od 6 do 11 let. Hans Asperger zemřel roku 1980, a to o pouhý rok dříve než byl syndrom po něm pojmenován. Termín Aspergerův syndrom poprvé použila Lorna Wingová (obrázek 2), a to v roce 1981. Wingová popsal 34 případů pacientů, ve věkovém rozmezí 5 až 35 let, kteří trpěli podobnými příznaky, jaké popisoval Asperger. Pacienty popsal klinickými příznaky jako je nedostatek empatie, naivita, nepřiměřená, jednostranná interakce, malá nebo i žádná schopnost navázat přátelství. Dále u pacientů popisovala upnutý zájem o určité věci, pedantskou, opakující se řeč, nedostatečnou neverbální komunikaci. Pacienti se vyznačovali neobratnými pohyby s problematickou motorickou koordinací a zvláštním držením těla. Na základě svých případů navrhla některé úpravy syndromu, mezi které například patřila změna minimální věkové hranice, kdy lze u dítěte poprvé spatřit příznaky poruchy, a to z 3 let na 2 roky (1; 3; 4).



Obrázek 1 Hans Asperger (5)



Obrázek 2 Lorna Wingová (6)

Předtím než byl Aspergerův syndrom zařazen do ICD-10 (mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů) a DSM-IV (americká psychiatrická asociace, 1994), byl považován za mírnější formu autismu. Aspergerův syndrom po uvedení v ICD-10 a DSM-IV byl umístěn vedle autismu, jako všudypřítomná vývojová porucha, která sdílela stejná kritéria jako autismus, avšak lišící se v zdánlivě normálních kognitivních schopnostech a vývoji jazyka (4).

1.1 Charakteristika Aspergerova syndromu

Aspergerův syndrom a vysoce funkční autismus mají mnoho společných rysů, jako jsou sociální deficity, omezené zájmy a opakující se chování. Avšak jedinci s Aspergerovým syndromem mají zachovány všeobecnou inteligenci, hodnota jejich IQ se pohybuje nad 70, ale jsou i jedinci s hodnotou vyšší jak 130 (7). Zachována je i schopnost řeči, která může nebo nemusí mít opožděný vývoj, avšak ve věku pěti let mluví plynule. Vyznačují se dobrou slovní zásobou a čistou výslovností (1).

Schopnost komunikace u jedinců s Aspergerovým syndromem není nijak zvlášť narušena. Většina lidí s Aspergerovým syndromem je motivována ke komunikaci s ostatními, často se ale ocitají společensky izolováni, a to především z důvodu jejich lichého komunikačního stylu, který je formální, monologní, šroubovitý a mechanický. Jejich řeč postrádá prozódii, rytmus. Vyjadřují se puntičkářsky, výrazy chápou doslovně. Často na okolí působí dojmem, že se učí mluvit jakoby nazpaměť, recitují básničky, odříkávají dlouhé texty z knih, děti kopírují výrazy dospělých. Mívají problémy s formulováním odpovědí na otázky a s uspořádáním jejich projevu (1; 4).

Přestože mají lidé s Aspergerovým syndromem dobré komunikační schopnosti, mívají problémy s chápáním humoru a ironie. Je to způsobeno neschopností „číst mezi řádky“. Neznamená to však, že by postrádali smysl pro humor. Humor užívají a tvoří ho, avšak v jiné formě než my lidé bez autismu, často v mnohem jednodušších formách. Velmi rádi se dívají na různé grotesky a vtipné scénky, obzvlášť pokud je zvrát scény očividný a konkrétní (8). Stejně tak nechápou různé nadsázky a metafory. Svě okolí často zaskočí nevhodnými otázkami, na které se dožadují odpovědí. Typická je i přílišná pravdomluvnost, která často může lidi přivést do rozpaků či je dokonce uráží. Předmětem jejich rozhovorů bývá složité téma, na které dokáží hovořit dlouhé hodiny bez ohledu na

to, jestli je někdo poslouchá či nikoliv (1; 4). Těžko pochopitelná je pro lidi s Aspergerovým syndromem neverbální komunikace, kdy vyčíst danou situaci nebo pocity z výrazu tváře je pro ně téměř nemožné (4).

Mezi další typické projevy Aspergerova syndromu patří omezené zájmy a opakující se chování, kdy rozlišujeme dvě úrovně, nižší a vyšší úroveň. U nižší úrovně pozorujeme pouze stereotypní pohyby a v úrovni vyšší navíc i rituály a omezené zájmy. Mezi nejčastější zájmy se velmi často řadí shromažďování velkého množství informací na určité téma. Nejvíce se zajímají o přírodu, zvířata, vědu, umění, ale můžeme pozorovat i neobvyklé zájmy, jako jsou například vodovodní potrubí, jízdní řády, sekačky a další. Na okolí často působí dojmem chodící encyklopedie. Ve všem se snaží najít určitý řád, pravidelnost, která se nemění (4). Jejich tendence shromažďovat informace k určitému tématu vytváří problém při vzájemném sblížení a komunikaci s vrstevníky. Vyznačují se vynikající dlouhodobou pamětí, ovšem jen u věcí, o které se zajímají. Naopak postrádají jakoukoliv motivaci k činnostem, o které zájem nemají, nebaví je hry s dětmi ve třídě nebo na hřišti. Nedokáží věnovat pozornost ničemu jinému, co se netýká přímo jich nebo jejich zájmu. Oblíbeným aktivitám jsou schopni věnovat všechny svůj volný čas (3; 4).

Důležitou součástí života lidí s Aspergerovým syndromem jsou rituály. Ty umožňují předvídat danou situaci a nastolují určitý řád. Jedinci s Aspergerovým syndromem nemají rádi změny, změnám se vyhýbají a upřednostňují daný pevný režim. Například odmítají jíst jinou značku jogurtu, než tu, na kterou jsou zvyklí. Nastat mohou i extrémní situace, kdy ten daný jogurt musí mít určitou správnou teplotu, aby ho jedinec snědl. Při změně určitého rituálu, jako je například změna bydliště, úmrtí v rodině, přechod na jinou školu či pouhá změna značky jogurtu, může znamenat velké problémy v chování jedince. Můžeme začít pozorovat obsedantní chování, úzkost a vše může vyvrcholit až v agresi (3; 7).

Ať už hovoříme o Aspergerově syndromu, vysoce funkčním autismu či jiné autistické poruše, žádná z nich nemá společné vnější charakteristiky, jako je tomu u jiných poruch. Společné mívají vnitřní charakteristiky, jako je podobný způsob myšlení. Chování jednoho jedince s autismem, nemusí být zcela totožné s chováním dalších jedinců, a proto i včasná diagnóza může být obtížná (8).

1.2 Diagnostika Aspergerova syndromu

Jak již bylo zmíněno v předešlé kapitole, diagnostika Aspergerova syndromu je často obtížná. Je totiž těžké rozlišit, zda se jedná o Aspergerův syndrom či pouhou sociální neobratnost. Na rozdíl od klasických autistických poruch, u kterých si rodiče různých vývojových problémů mohou všimnout již kolem 18. měsíce, u Aspergerova syndromu tomu je okolo 30. měsíce, často až po nástupu do mateřské školy (8; 9).

Aspergerův syndrom je mnohem méně diagnostikován než vysoce funkční autismus. Francouzský psychiatr Éric Fombonne prozkoumal dostupné literární zdroje a odhaduje, že prevalence pro Aspergerův syndrom je 2,6 na 10 000 obyvatel, kdežto u vysoce funkčního autismu to je 13 na 10 000. Také poměr muž/žena je u Aspergerova syndromu vyšší, odhaduje se, že na 1 ženu připadá 10 až 15 mužů s Aspergerovým syndromem. V posledních letech panovaly obavy, že prevalence roste, avšak pravým důvodem tak dramatického nárůstu diagnózy bude nejspíše daleko větší informovanost populace o existenci autistických poruch. Možný nárůst výskytu Aspergerova syndromu však nelze zcela vyloučit (7).

Diagnostika Aspergerova syndromu je plně v kompetenci klinického psychologa nebo dětského psychiatra. Určení správné diagnostiky je založeno na kvalitním pozorování. Mezi základní klinické příznaky patří nedostatek vcítění se, jednoduchá až jednostranná interakce, dále omezená schopnost navazovat a udržet si přátelství, pedantský projev a v neposledním nedostatečná neverbální komunikace (7). V posledních letech se v klinické praxi začaly osvědčovat rodičovské dotazníky, které slouží jako screeningové nástroje. Tyto dotazníky mohou pomoci určit, které děti mohou být v ohrožení pro Aspergerův syndrom a které ne. Dotazník je běžně používaný, obsahuje čtyřicet položek. Vyznačuje se vysokou senzitivitou a specificitou. Samotný dotazník však pro diagnostiku nestačí, slouží pouze jako předběžný indikátor. Dítě, kterému vyjde pozitivní test na Aspergerův syndrom, by měl být odkázán ke komplexnímu hodnocení, které by mělo zahrnovat důkladnou anamnézu, strukturované i nestrukturované pozorování dítěte i rodičů. Dále je důležitý pohovor s rodiči, ale případně i s učiteli. U dítěte bude pozorováno kognitivní a adaptivní fungování a přímé hodnocení sociálních a komunikačních dovedností (7).

1.2.1 Diagnostika dospívajících dětí a dospělých

Diagnostika dospívajících a dospělých bývá velmi často složitá. Příčinou mohou být méně závažné symptomy, zejména v případech, kdy je dosaženo pracovních úspěchů nebo různých úrovní sociální integrace (např. manželství). Z těchto důvodů často dochází k chybné diagnostice, kdy si lékař mylně myslí, že když si jedinec udržuje vztah a má úspěšnou kariéru, tak nesplňuje kritéria pro Aspergerův syndrom. Další problémy v diagnostice způsobuje složitost v rozlišení mezi příznaky sociálních deficitů spojených s Aspergerovým syndromem a problémy způsobenými komorbidním onemocněním, jako jsou deprese či úzkost. Lidé diagnostikováni před 20.–30. rokem života mívají často chybnou diagnózu, která zasahuje do kvality jejich života. V dětství jim byla chybně přidělena diagnóza mentální retardace, poruchy chování, schizofrenie či porucha osobnosti (9–11). Diagnostika dospělých však ani v dnešní době, kdy již existují standardizované diagnostické nástroje pro rozlišení poruch autistického spektra a jiných onemocnění, není snadná. Pro diagnózu je velmi důležitá anamnéza, která především v dětství je často obtížně přístupná. Často se v anamnéze setkáváme s obtížemi v sociálním chování, v kontaktu s vrstevníky, neschopnosti udržet si přátelství a také omezenými zájmy (11).

Kvocient autistického spektra a empatický kvocient

Britský psycholog Simon Baron-Cohen společně se svými kolegy vyvinul metodu určenou pro screeningové vyšetření autistických poruch u dospělých. Jedná se o AQ a EQ (12). AQ je nástroj pro kvantifikaci. Je určený pro diagnostiku dospělých, kdy dospělý jedinec je umístěn v kontinuu od normálu k autismu. Čím vyšší kvocient, tím vyšší autistické rysy. Padesát položek je rozděleno do pěti podstupnic:

- 1) sociální dovednosti
- 2) přepínání pozornosti
- 3) smysl pro detail
- 4) komunikace
- 5) představivost

Jedinci na otázky vybírají odpovědi:

„naprosto souhlasím“

„spíše souhlasím“

„spíše nesouhlasím“

„naprosto nesouhlasím“

v závislosti na tom do jaké míry věří, že se jejich chování shoduje s chováním popsáním v otázce (12; 13). Z provedených testů bylo prokázáno, že metoda AQ silně předpovídá výskyt Aspergerova syndromu. Během prováděných testů 80 % testovaných osob s Aspergerovým syndromem nebo s vysoce funkčním autismem dosáhlo 32 bodů a více. Tato hodnota tedy byla vybrána jako cut-off. Čím vyšší hodnota, tím vyšší pravděpodobnost výskytu Aspergerova syndromu nebo vysoce funkčního autismu (12; 13). Zjištění celkové vhodnosti využití AQ pro screeningové vyšetření bylo prováděno na prvních 100 pacientech ve Velké Británii. Věkový rozsah pacientů byl 18–69 let v poměru muž/žena 4/1. Pacienti byli přijímáni od všech lékařů, nejvíce však od praktických. Na začátku každý pacient vyplnil dotazník skládající se z deseti otázek, který pomohl vyloučit nevhodné kandidáty pro posuzování. Vyloučení pacienti trpěli duševní retardací nebo poruchou učení. Každý pacient musel být doprovázen takzvaným informátorem, který znal celkový životní vývoj pacienta. Všichni pacienti museli vyplnit AQ dotazník a poté podstoupit další diagnostické vyšetření bez ohledu na výsledky AQ dotazníku. Vyšetření se účastnili dva lékaři, pacient a jeho informátor. Na konci vyšetření byla pacientovi přidělena diagnóza podle kritérií DSM-IV. Přidělená diagnóza byla poté využita při vyhodnocování AQ dotazníku. Provedená hodnocení i průměrná hodnota 0,78 pod ROC křivkou dokazují přesnost testu a tedy i vhodnost využití jako screeningového nástroje pro Aspergerův syndrom u dospělých (13).

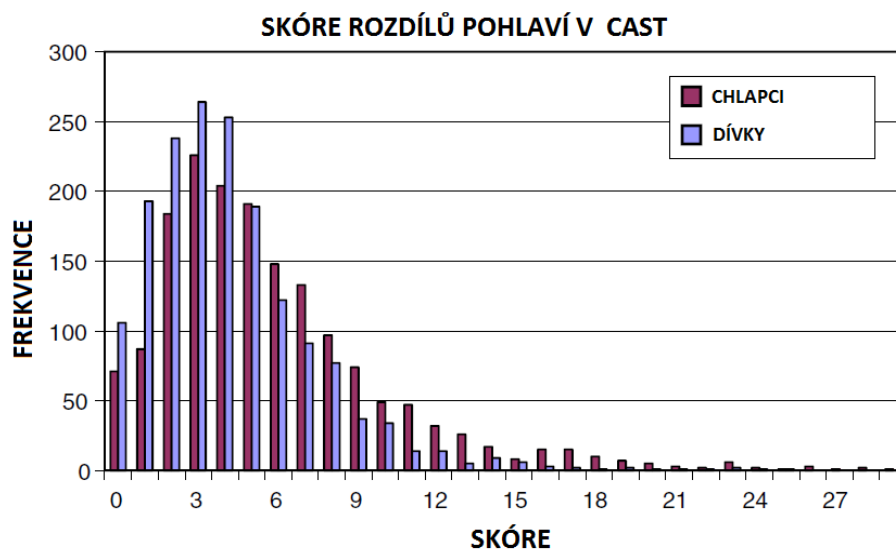
EQ slouží pro odhad empatie, kde vyšší skóre určuje silnější empatii. Skládá se ze čtyřiceti položek vztahujících se k empatii a dvaceti vyplňujících položek. Z testovaných osob s Aspergerovým syndromem nebo s vysoce funkčním autismem dosáhlo 81% skoré rovno nebo menší než 30 bodů. Hranice 30 bodů byla tedy vybrána jako cut-off (12).

CAST

CAST (The Childhood Autism Spectrum Test), dříve The Childhood Asperger's Syndrome test, byl vyvinut a ověřen ve Velké Británii. Slouží k měření sociálních a komunikačních dovedností. Byla u něho prokázána vysoká validita a spolehlivost. Jeho citlivost byla 100% a specifita 97%. Poprvé byl použit ve Velké Británii a ukázalo se, že je to relativně silný

screeningový nástroj v epidemiologických studiích v obecné populaci (14). Test se skládá z 37 otázek, na které odpovídají rodiče. Zaměřuje se na těžkosti a preference v sociálních a komunikačních znalostech, které zahrnují zahájení a vedení rozhovorů, specifické jazykové problémy, sociální interakce s dospělými a vrstevníky včetně očního kontaktu, volbu hry, aktivit, přítomnost pevného opakujícího se chování, výběr zájmů a zájmů sdílených s ostatními (14; 15).

Skupina vědců z univerzity v Cambridgi se zaměřila na možný vliv pohlaví testovaných jedinců na stabilitu skóre testu. Jak již bylo zmíněno výše, Aspergerův syndrom, stejně tak i autismus, se vyskytuje ve větší míře u chlapců nežli u dívek, a to v poměru 10 až 15 chlapců na 1 dívku. Existuje teorie nazývaná „teorie extrémního mužského mozku“ (z angl. The Extreme Male Brain Theory). Tato teorie poukazuje na slabé a silné stránky mužského pohlaví. Jako slabá stránka se ukazuje oblast citů, vcítění se a na druhé straně mezi silnou stránku patří oblast systematizace a plnění úkolů vyžadujících systematickou práci. Tuto teorii podporují fakta, že jedinci s Aspergerovým syndromem či autismem jsou v oblasti systematizace lepší nežli zdraví jedinci. Studie zabývající se možným vlivem pohlaví na výsledky testu podporují výsledky dalších testů, jako je Social Responsiveness Scale (SRS), Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSQ) a AQ. U všech zmíněných testů vykazovali chlapci významně vyšší průměrné skóre nežli dívky, což znamená, že dívky měly oproti chlapcům menší problémy. Studie byly prováděny na dětech ve věku 7-15 let, avšak rozdíly mezi pohlavím byly prokázány i u dětí mladších 18 měsíců (graf 1) (15).



Graf 1 Skóre rozdílů mezi pohlavím v CAST (15)

2 Aspergerův syndrom a komorbidní onemocnění

Autismus a tedy i Aspergerův syndrom se často vyskytují v přítomnosti jiných onemocnění nebo psychiatrických poruch. Velmi často se u lidí s Aspergerovým syndromem setkáváme s depresemi a úzkostí. Mezi komorbidní onemocnění patří zejména ADHD, epilepsie, bipolární afektivní porucha, syndrom fragilního X chromozomu, tuberózní skleróza, schizofrenie a Tourettův syndrom (10).

2.1 Deprese a úzkost u lidí s Aspergerovým syndromem

Jak již bylo zmíněno, u lidí s Aspergerovým syndromem se často setkáváme s depresemi a úzkostí. O původu depresí a úzkosti existuje hned několik hypotéz. Všeobecně úzkostlivost a deprese v dětství a dospívání jsou spojeny s temperamentem nebo s takovými vlastnostmi, jako je ostych v chování k cizím lidem nebo psychospolečenskými úzkostmi. Také sociální postižení a nedostatek osobních vztahů může sekundárně vést k vývoji afektivních poruch. Důležitou úlohu může hrát také dědičnost nebo vliv rodičů s depresemi či úzkostí na dítě (16; 17). Bylo prokázáno, že u dospívajících jedinců s Aspergerovým syndromem nalézáme mnohem větší deprese než u dospívajících jedinců v běžné populaci. Uvádí se, že až 65 % dospívajících s Aspergerovým syndromem trpí emocionální poruchou a 42 % dětí a dospívajících s Aspergerovým syndromem, splňuje kritéria pro alespoň jednu úzkostnou poruchu. A právě věk patří mezi jeden z možných faktorů ovlivňujících výskyt depresí u jedinců s autistickými poruchami. Většina případů výskytu deprese u autismu byla popsána právě u dospívajících jedinců. Z klinických zkušeností vyplývá, že míra deprese se u autistických poruch zvyšuje s věkem. Výskyt depresí může být také ovlivněn zhoršeným chováním, ke kterému dochází právě v období dospívání. Možnou úlohu zde hraje také pohlaví, některé zprávy ukazují na vyšší výskyt depresí u žen než u mužů s autistickou poruchou. U chlapců a dívek před pubertou se tyto rozdíly neprojevují, proto mezi možné vysvětlení vyššího výskytu depresí u žen může být změna hladiny androgenů a estrogenů v období dospívání. Tyto informace však zatím nebyly prokázány (16; 18). U lidí s Aspergerovým syndromem a depresí se také často setkáváme s komorbidními poruchami, mezi které patří například obsedantně kompulzivní porucha, porucha pozornosti s hyperaktivitou nebo mentální retardace, která se vyskytuje až u 70 %

jedinců s autismem.(18). Environmentální či genetické příčiny mohou mít také vliv na výskyt depresí u Aspergerova syndromu. Z genetického hlediska je u dětí s autistickou poruchou, trpících depresí, vysoká pravděpodobnost, že mají v rodinné anamnéze výskyt deprese. Další možnou příčinou je také průběh života. Rozvod, smrt blízké osoby, rodičovské neshody a jiné negativní události mohou mít důležitý vliv na výskyt depresí. Je obecně známo, že již zmíněné negativní vlivy mají špatný dopad na „normální“ zdravé jedince v běžné populaci a stejně tak je prokázáno, že mohou zásadně ovlivnit život lidem s Aspergerovým syndromem. Studie, která se zaměřila na 11 jedinců s Aspergerovým syndromem trpících depresí, potvrdila v celé skupině výskyt negativních události v posledních 12 měsících před nástupem depresí. Jak již dokazují klinické studie, výskyt psychiatrických poruch, zejména tedy depresí, u Aspergerova syndromu silně narušuje dlouhodobý průběh a zlepšení nemoci. Účinky deprese mohou být rozsáhlé a mohou mít negativní vliv jak na pacienta, tak i na rodinu. Depresivní symptomy mohou mít za následek zvyšující se sociální stažení, opoziční až agresivní chování a vyřazení jedince z kolektivu, například ve škole. V extrémních případech se mohou začít objevovat sebevražedné sklony. Diagnostikovat deprese u lidí s autistickou poruchou bývá obtížné. Důležitou úlohu hraje úroveň verbálních komunikačních dovedností. Verbální autista snáze sdělí své pocity, ve kterých můžeme postřehnout depresivní symptomy (18).

2.2 Porucha pozornosti s hyperaktivitou

Různé studie poukázaly na možné souvislosti mezi ADHD a Aspergerovým syndromem. ADHD je neurovývojová porucha, na které se podílejí převážně genetické vlivy, ale může být způsobená i hypoxickým poškozením mozku před a během porodu nebo kouřením matky během těhotenství. Vyznačuje se poruchou pozornosti, impulzivitou, netrpělivostí a hyperaktivitou. Vyskytuje se již v raném dětství a až v polovině případů přetrvává do dospělosti (12). V současné době je ADHD chápána jako narušená funkce dopaminového systému, kdy zvýšená koncentrace dopaminových transportérů v *corpus striatum* a *nucleus caudatus* vede ke snížené koncentraci dopaminu v synaptické štěrbině. Dopamin je neurotransmitter sloužící v nervové soustavě k přenosu vzruchů a má důležitou úlohu při podněcování motivace, pozornosti a koncentrace (12). Zobrazovacími technikami mozku se ukázalo, že objem prefrontální kůry a její činnost v průběhu reakce na úkol je zmenšená. Funkcí prefrontální kůry je zařazování informací, plánování, rozhodování a udržení pozornosti. Právě tyto funkce jsou u ADHD často omezené (12).

Až v 70% případů se ADHD vyskytuje s komorbidními onemocněními, mezi které patří i Aspergerův syndrom. V dětské psychiatrii jsou o spojitosti mezi ADHD a Aspergerovým syndromem seznámeni, avšak jen malá pozornost je věnována možným kombinacím ADHD a Aspergerovým syndromem u dospělých pacientů. Existuje mnoho překrývajících se příznaků mezi ADHD a Aspergerovým syndromem. Jedním z nich může být snížená pozornost, kdy u ADHD je to způsobeno zvýšenou roztěkaností a u Aspergerova syndromu sníženou flexibilitou v zaostření z jednoho subjektu na druhý. Problémy v mezilidských vztazích mohou být u ADHD zapříčiněny netrpělivostí a vznětlivostí, zatímco u Aspergerova syndromu k tomu může vést nedostatek empatie (12).

2.3 Aspergerův syndrom a epilepsie

Epilepsie je běžná neurologická porucha, patřící mezi nejčastěji se vyskytující druh onemocnění centrálního nervového systému. Postihuje okolo 50 miliónů lidí na celém světě. Jedná se o kombinaci různých chronických neurologických poruch, které se obvykle vyznačují nepředvídatelnými recidivujícími záchvaty. Toto onemocnění je způsobeno neustálými změnami v mozkové tkáni, což má za následek časté impulzy mozku. Takto přebuzený (excitovaný) mozek zprostředkuje signály, které mají za následek opakované a nepředvídatelné záchvaty. Tato nemoc ovlivňuje celou řadu duševních a tělesných funkcí, jako je například motorika, autonomní funkce, vědomí, emoční stav, paměť a chování (19). Mezi některé možné příčiny epilepsie patří mrtvice, Alzheimerova choroba, trauma, poškození mozku, vrozená vada, poruchy metabolismu, nádor na mozku, infekce mozku (např. meningitida, encefalitida a absces mozku) a léky (amfetamin, kokain, tramadol a antidepresiva) (20-22).

O možných souvislostech mezi epilepsií a autismem se hovoří již dlouho. Epilepsie a autismus představují skupinu heterogenních klinických poruch spojených s behaviorálně definovanými neurologickými nemocemi. Výskyt epilepsie u poruch autistického spektra je vyšší než u běžné populace. Riziko výskytu epilepsie se však liší u jednotlivých typů autistických poruch. U Aspergerova syndromu se prevalence výskytu uvádí okolo 4 %, zatímco u dětského autismu se uvádí rozmezí od 5–40 %. Toto široké rozpětí je zapříčiněno špatnou schopností diagnostikovat epilepsii u poruch autistického spektra, a to zejména z důvodu existence několika definic epilepsie a také různých definic autismu. U autistických poruch se téměř vždy setkáváme s existencí různých stereotypních pohybů a tiků, které mohou být mylně chápány jako epileptické. Tomu lze zabránit správným

vyšetřením, a to video-EEG monitorováním, které se provádí po celý den, tedy i v noci během spánku (20; 23–25).

Odhaduje se, že u každého pátého až šestého dítěte s autismem se vyskytuje epilepsie. Zhruba ve 20 % případů se epilepsie vyskytne v pubertě. Téměř 30–40 % dospělých s autismem nebo Aspergerovým syndromem trpí, nebo alespoň jednou za život prodělalo epileptický záchvat. Výskyt epilepsie již v raném dětství je považován za významný faktor pro poruchy autistického spektra (23; 26; 27). Vysoké riziko výskytu epilepsie se objevuje také u dětí s dětskou mozkovou obrnou, mentální retardací, mozkovou malformací či jinými genetickými abnormalitami. Zhruba 1 ze 4 dětí ve věku 6–13 let, které trpí epilepsií a mentální retardací nebo dětskou mozkovou obrnou, má autismus (24).

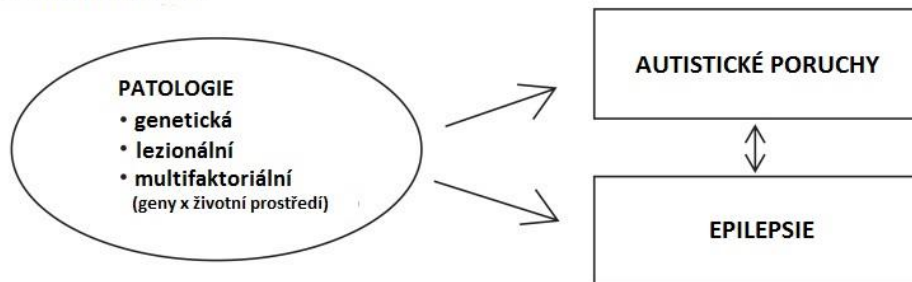
Existují studie, které se zaměřily na riziko výskytu epilepsie u poruch autistického spektra podle úrovně IQ a pohlaví. Z výsledků vyplývá, že čím nižší je hodnota IQ pacientů, tím vyšší je pravděpodobnost výskytu epilepsie. U pacientů s IQ pod 70 byla prevalence epilepsie 21,5 %, zatímco u pacientů s IQ nad 70 byla prevalence 8 %. Výskyt epilepsie u mužů s poruchami autistického spektra je nižší než u žen. Uvádí se, že u žen je prevalence 34,5 % a u mužů 18,5 % (25).

Možné vztahy mezi vývojem mozku, epilepsií a autistickými poruchami jsou znázorněny na obrázku 3. Jednou z možností (A) je, že mezi epilepsií a autistickými poruchami není žádná příčinná souvislost. Tato teorie je však nepravděpodobná. Druhou možností (B) je společný neurobiologický prekurzor (např. strukturální nebo vývojové léze), který vede k abnormálnímu vývoji mozku a způsobuje epilepsii a autistické poruchy. Třetí možnost (C) je, že epilepsie nebo epileptogenní změny způsobují autistické chování a naopak (D) autistické poruchy předurčují mozek k epileptickým záchvatům. Poslední dvě možnosti se navzájem nevylučují, což vede k hypotéze, že mechanismy epilepsie a autistických poruch jsou navzájem provázané a že cílená terapie jedné poruchy by mohla mít pozitivní vliv na druhou (28).

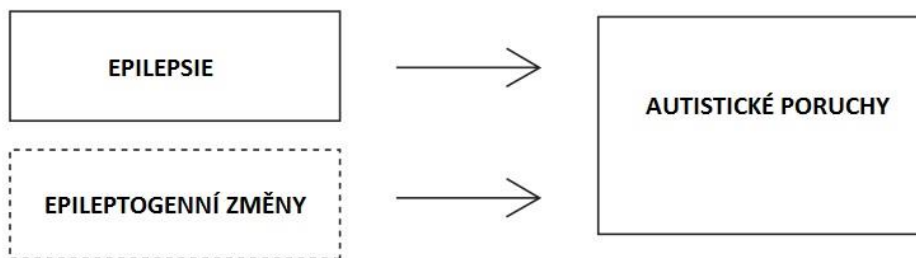
A) NEZÁVISLE



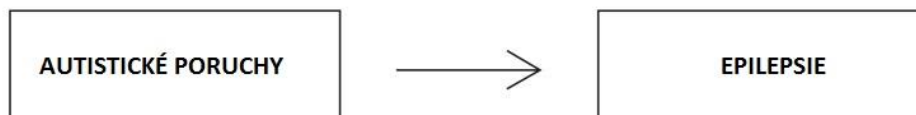
B) SPOLEČNÁ PATOLOGIE



C) EPILEPTICKÁ PŘÍČINA



D) VÝVOJOVÉ



Obrázek 3 Možné vztahy mezi vývojem mozku, epilepsií a poruchami autistického spektra (28).

2.3.1 Společné geny související s epilepsií a Aspergerovým syndromem

Různé klinické studie zabývající se souvislostí mezi autismem a epilepsií objevily některé společné predisponující geny, mezi které patří například rodina genů Syn nebo gen pro kinasu dehydrogenasového komplexu oxokyselin odvozených od aminokyselin s rozvětveným řetězcem (BCKDK, z angl. Branched Chain Keto Acid Dehydrogenase kinase) (20-22).

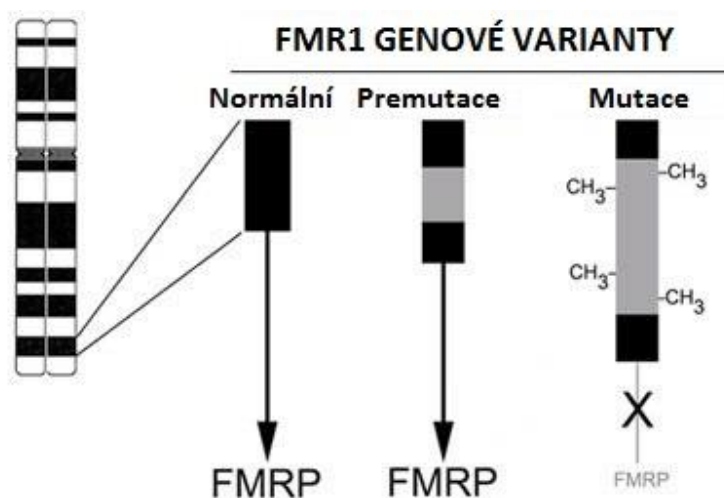
Synapsiny jsou fosfoproteiny synaptických váček podílející se na synaptickém přechodu, plasticitě mozku, synaptogenezi, dále jsou zapojeny do rozvoje neuronů, udržování synapsí a mají významnou úlohu v modulaci uvolňování neurotransmiterů. Synapse jsou spojení dvou neuronů vyskytující se v centrálním a periferním nervovém systému. Skládají z části presynaptické (axon) a postsynaptické (dendrit), mezi těmito dvěma částmi se nachází synaptická štěrbin. V presynaptickém útvaru jsou vezikuly obsahující neurotransmitery, které jsou při excitaci vypuzeny do synaptické štěrbin, kde se navážou na receptory postsynaptického útvaru. Synapsiny hrají klíčovou úlohu v synaptické homeostáze a plasticitě. Jsou rozdílně exprimovány excitačními a inhibičními neurony a jejich delece způsobí excitační či inhibiční nerovnováhu. Mutace presynaptických genů (SynI, SynII, SynIII), při které dochází k vymazání nebo ztrátě funkce, generuje epileptické fenotypy. Ztráta těchto Syn genů může vést k epileptickým záchvatům již v 2. až 3. měsíci života. V tomto období dochází k intenzivnímu zrání a zdokonalování synapsí. Genetickým mapováním byly identifikovány variace v Syn II genu, které výrazně přispívají k predispozici epilepsie. Snížená exprese genů Syn I a Syn II spouští silné epileptické znaky spojené s mírnými kognitivními poruchami. Gen Syn III je non-epileptický. Dále bylo odhaleno, že delece Syn genů silně narušuje sociální chování. Nedostatek genů Syn I nebo Syn III mají významný vliv na sociální chování, zatímco Syn II na paměť. Z těchto výsledků je patrná souvislost mezi jednotlivými geny, autismem a epilepsií (20; 21).

Mechanismy odpovědné za epileptické záchvaty u autistických jedinců zatím nejsou zcela objasněné. Klinické a neurobiologické aspekty, jakožto i mechanismy, které jsou zodpovědné za příčinu vzniku autismu spolu s epilepsií, jsou pravděpodobně souhrou genetických, epigenetických a environmentálních faktorů. Předpokládá se, že vztah mezi vývojem mozku, epilepsií a Aspergerovým syndromem může mít společný neurobiologický prekurzor. K abnormálnímu vývoji mozku také pravděpodobně vedou genetické predispozice, strukturální a vývojové abnormality a narušení životního prostředí (20–22).

2.4 Aspergerův syndrom a syndrom fragilního chromozomu X

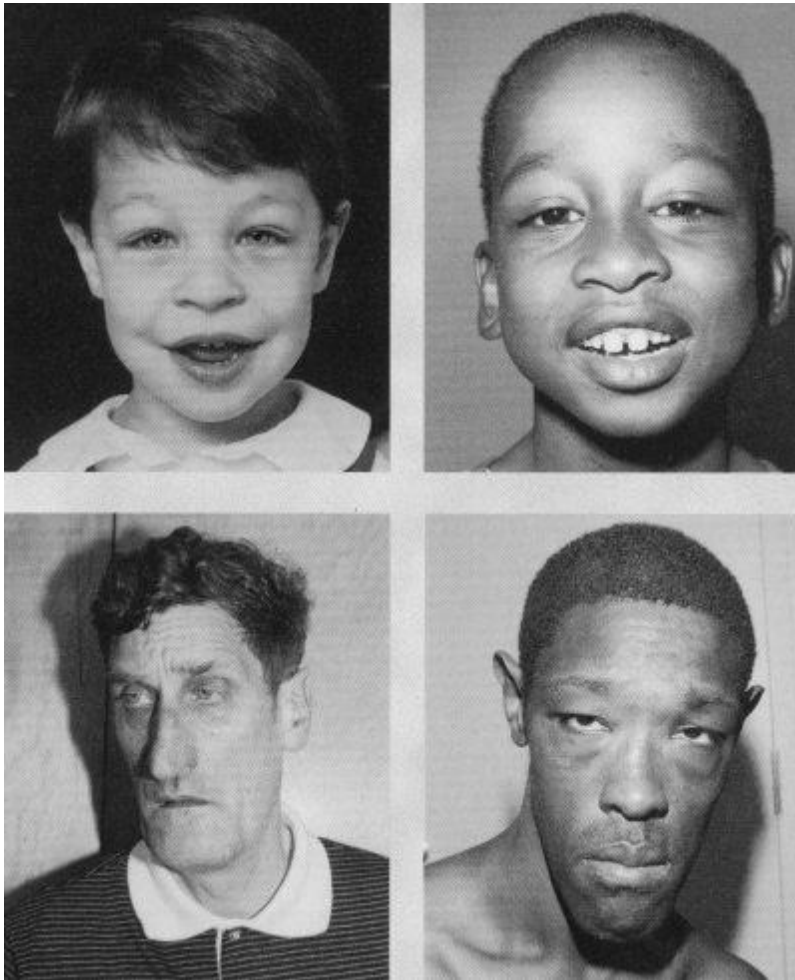
FXS je nejčastější dědičná monogenní forma kognitivní poruchy spojená s autistickými poruchami. Podle diagnostických kritérií 15-30% mužů s FXS má autismus. Genetický defekt této poruchy se vyskytuje na pohlavním chromozomu X, díky tomu postihuje

především muže. Muži mají chromozomy XY, tudíž se u nich choroba projevuje v plném rozsahu. FXS je způsoben mutací genu FMR1 na lokusu q27.3. na dlouhém raménku chromozomu X. V promotoru FMR1 dochází ke zmnožení sekvence trinukleotidů CCG/CGG. Jakmile se sekvence rozšíří na přibližně 200 opakování, produkce proteinu FMRP se značně sníží a dochází k následné zástavě transkripce genu. FMRP je RNA- vazebný protein zodpovědný za translační regulaci mRNA, ovlivňuje expresi mnoha desítek dalších genů, hladinu řady dalších proteinů v buňkách, čímž je samozřejmě ovlivněno množství různých regulačních signálních drah.



Obrázek 4 Genové varianty FMR1 (29).

Vědci potvrdili, že změny v regulaci se neodehrávají pouze v mozku, ale i v pohlavních žlázách. Ostatně souvislost FXS s abnormálně velkými varlaty (u mužů) a selháním vaječnicků (u žen) je známa již delší dobu. Ukazuje se tak, že při FXS je ovlivňována celá řada dalších genů, tudíž celkový dopad na vývoj organismu je komplexní, ale zároveň také poměrně variabilní. Na obrázku 5 jsou vidět některé z typických projevů syndromu, jako je protáhlý obličej, velké odstáté uši, vysoké klenuté patro. Mezi další projevy patří hyperaktivita, zvětšená varlata a opožděná řeč (28; 30).



Obrázek 5 Chlapci a muži se syndromem fragilního chromozomu X (31)

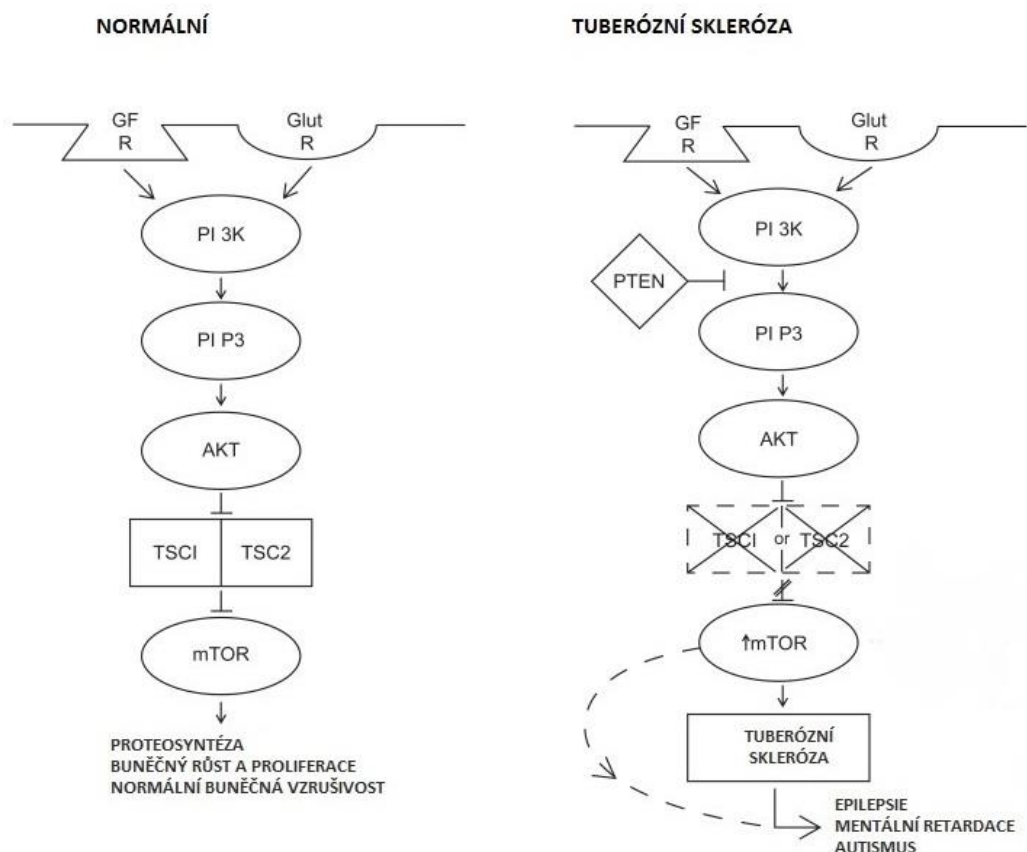
Existuje několik otázek zabývajících se možnou souvislostí mezi autistickými poruchami a FXS. První se zabývá kvalitativními rozdíly v chování dětí s diagnózou FXS a těmi s autistickou poruchou. U jedinců s FXS si všímáme abnormální řeči a rozpačitého sociálního chování, zatímco autistické poruchy jsou definovány poruchou komunikace a sociální interakce. Dále se ukázalo, že jedinci s FXS se méně vyhýbají očnímu kontaktu s matkou nežli při interakci s cizími lidmi. Zatímco jedinci s autistickou poruchou se vyhýbají očnímu kontaktu jak s cizími, tak i se známými lidmi. Obě poruchy však mají stejný rizikový faktor (pohlaví), je tedy pravděpodobné, že se jedná pouze o odlišnosti v diagnostických kritériích. Druhá otázka se zabývá možností, že autistické chování u FXS může být spojeno s nízkou úrovní intelektuálních schopností, které se u FXS obvykle nacházejí. Několik studií uvádí, že jedinci s diagnózou autismus a FXS mají výrazně menší IQ, nežli jedinci s FXS bez autismu. Tento závěr podporují skutečnosti, že autistické chování bylo pozorováno i u jiných genetických poruch spojených s nízkou úrovní

intelektuálních schopností. Mezi tyto poruchy patří například Downův syndrom, Williamsův syndrom a Angelmanův syndrom. Z výsledků různých studií vyplývá, že jedinci s FXS vykazují vysoký stupeň sociálního vyhýbání, opakujícího se chování a problémy s řečí, avšak jejich sociální interakce a komunikační dovednosti mohou být kvalitativně méně zhoršené než u osob s autistickými poruchami (28; 30).

2.5 Aspergerův syndrom a TSC

TSC je dědičná multisystémová genetická porucha způsobená mutací v TSC1 a TSC2 genu. Ačkoli se jedná o autozomálně dominantně dědičné onemocnění, je asi 70% případů sporadických. Gen TSC1 je umístěný na chromozomu 9q34 a kóduje protein hamartin. Gen TSC2 umístěný na chromozomu 16p3.13 kóduje protein tuberin. Hamartin a tuberin tvoří funkční intracelulární komplex, který integruje signály z mnoha buněčných drah nesoucích informaci o stavu nutriční, působení růstových faktorů, hypoxie, oxidačního stresu a dalších. Tuberin ovlivňuje hydrolýzu guanosintrifosfátu na proteinu Rheb, který dále stimuluje mTOR-kinasu, což vede k aktivaci translace. U genu TSC1 bylo identifikováno 165 různých mutací, u genu TSC2 až 1019 mutací. Mutace v genu TSC2 jsou častější, vyskytují se asi u 70% nemocných a vedou k závažnějšímu fenotypu. Mutace genů způsobí dysregulaci rapamycinu, což vede k abnormální buněčné proliferaci, růstu a diferenciaci. To vede ke vzniku nádorů, obvykle benigních, v mnoha orgánech jako jsou mozek, ledviny a srdce. Neuropatologickým znakem TSC jsou kortikální hlízy. Hlízy jsou tvořeny shlukem dysplastických gliových buněk, neuronů s abnormální morfologií, velikostí, orientací, laminací a buněčným spojením (28).

Asi 25-50 % dětí s TSC trpí autistickými poruchami. Společně s autistickými poruchami se vyskytuje u TSC i epilepsie, která je jednou z komorbidních poruch u Aspergerova syndromu. Nádory, které se nachází ve spánkových lalocích, jsou spojovány s autistickými poruchami u pacientů s TSC. Předpokládá se, že narušení limbického obvodu vede k abnormalitám ve vývoji jazyka a kognitivních procesech. U pacientů s autistickými poruchami a TSC se často vyskytují nádory mozečku. U pacientů s mutacemi v TSC2 genu se autistické poruchy objevují dříve (28).



Obrázek 6 Signální dráhy u TSC

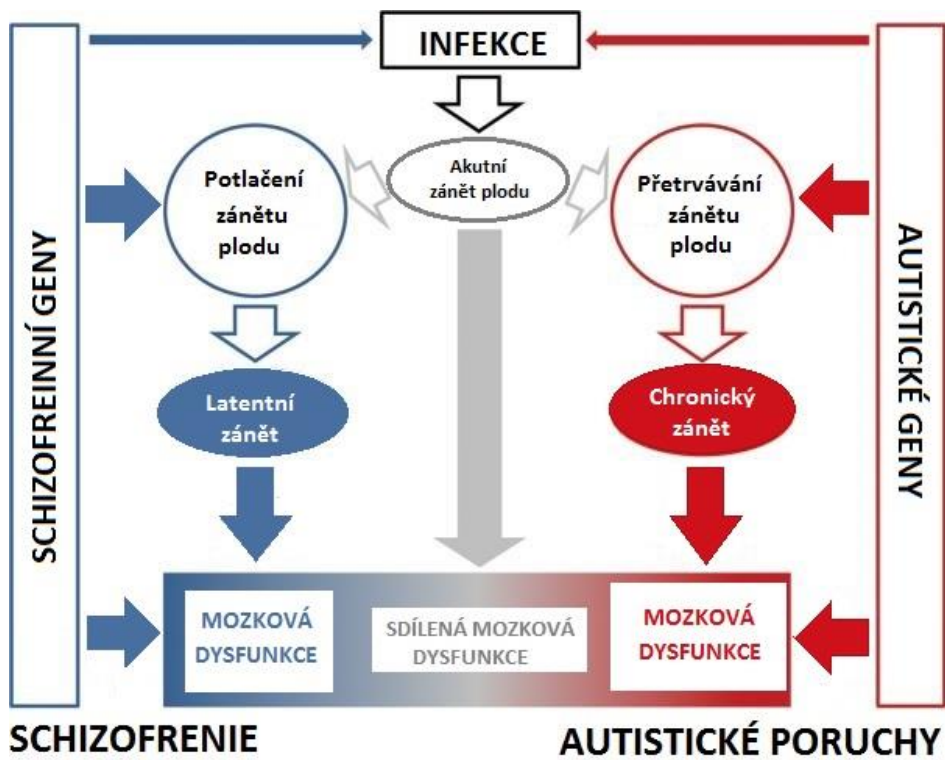
Signální dráhy u komplexu tuberózní sklerózy s možnými funkčními důsledky. GF, růstové faktory; GLUT, glutamát; R, receptor; PI3K, fosfatidylinositol-3-kinasa; PIP3, fosfoinositol-3,4,5-trifosfát; AKT, aktivovaná tyrosinkinasa; TSC, komplex tuberózní sklerózy; mTOR, z angl. mammalian Target Of Rapamycin; PTEN, protein s nádorově supresorovou a fosfatasovou aktivitou a sekvenční homologii s některými cytoskeletárními proteiny (z angl. Phosphatase and TENsin homolog); RAP, rapamycin (28).

Na obrázku 6 jsou znázorněny signální dráhy s možnými funkčními důsledky u TSC. V normálním stavu (vlevo) vede aktivace receptorů (R) pro růstové faktory nebo glutamát k intracelulární signalizační kaskádě, která omezuje aktivaci mTOR přes TSC1 a TSC2 gen. Z tohoto důvodu je syntéza proteinu modulována a abnormálnímu růstu buněk je tak zabráněno. Podobně je mobilní vzrušivost normální. Pokud jsou TSC1 nebo TSC2 mutovány (vpravo), mTOR je hyperaktivní, což vede k buněčné dysplazii a tvorbě hlíz, spolu se zvýšenou dráždivostí neuronů, epilepsií a kognitivními poruchami a autistickou symptomatologií. Je také možné, že k epilepsii a autistickým poruchám může dojít nezávisle na dysplazii hlíz (čárkovaná šipka) (28).

2.6 Aspergerův syndrom a schizofrenie

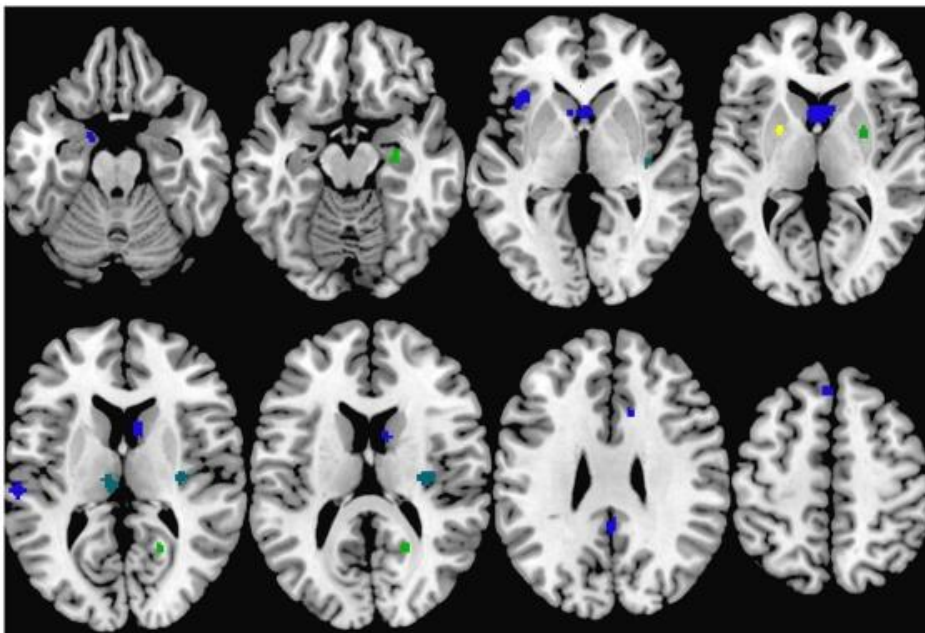
Schizofrenie je chronická psychotická porucha, která postihuje přibližně 1 % populace po celém světě. Nástup onemocnění je typický v pozdním dospívání nebo v rané dospělosti a zahrnuje psychotické symptomy, které se běžně označují jako pozitivní, negativní a kognitivní symptomy. Pozitivní symptomy jsou vlastnosti, které nejsou přítomny u zdravých jedinců, ale objevují se jako výsledek procesu onemocnění. Patří mezi ně vizuální nebo sluchové halucinace, bludy, paranoia a hlavně poruchy myšlení. Negativní příznaky odkazují na objekty, které jsou u zdravých lidí normálně přítomny, ale u schizofrenie jen málo patrné nebo úplně vymizelé. Je to sociální stažení, apatie, entuziasmus a nedostatek společenské komunikace. Kognitivní příznaky schizofrenie zahrnují poruchy v exekutivních funkcích a to zhoršení paměti a neschopnost udržet pozornost (32). Schizofrenie a autismus se překrývají hned v několika úrovních. Autismus byl původně považovaný za časnou manifestaci schizofrenie, a jako takový se často označoval jako "dětská psychóza" nebo "schizofrenní syndrom dětství". V roce 1971 byly nakonec autistické poruchy po vymezení symptomatických rozdílů pojmově odděleny od schizofrenie. U obou poruch jsou běžně pozorovány psychopatologické rysy na úrovni chování, deficity v sociální interakci a poznávání, narušení citového zpracování a postižení ve výkonných funkcích. Kromě toho, alespoň u části osob s autistickými poruchami, často dochází k psychotické fázi se sluchovými a zrakovými halucinacemi, podobně jako tomu je u akutně nemocných pacientů se schizofrenií. Na základě toho bylo navrženo, že jedinci s autismem mají zvýšené riziko vzniku psychózy, a že přítomnost neurovývojových deficitů typicky spojených s autismem mohou představovat alternativní "vstupní bod" do společné finální dráhy psychózy. Zdá se také, že schizofrenie a autistické poruchy sdílejí více morfoloogických funkcí v mozku. Například strukturální a funkční abnormality v mozečku, ostrovním laloku a fuziformním (vřetenovitým) gyru jsou přítomny u obou poruch. U pacientů se schizofrenií a autistickými poruchami můžeme také pozorovat podobný vzor s deficitem neuronové aktivace během sociálního poznávání, přičemž obě skupiny pacientů vykazují sníženou aktivaci v pravé amygdale, vřetenovitým gyru a ventrolaterálním prefrontálním kortexu. Nedávné studie také odhalily znatelnou strukturální shodu mozku u obou poruch, zejména v pravém *gyrus parahippocampalis*, *gyrus cinguli*, *putamen*, *claustrum* a v levém thalamu. Schizofrenie a autistické poruchy mají společný neuronální marker reelin. Tento protein je produkován již ve fetálním období. Reelin se uvolňuje určitými mozkovými buňkami. Poté se váže na specifické

receptorové proteiny ve vyvíjejícím se mozku. Po narození hraje reelin pravděpodobně úlohu v mnoha procesech odehrávajících se v mozku, včetně prodloužení axonů a dendritů, což jsou specializované výrůstky nervových buněk, které jsou nezbytné pro přenos nervových impulsů. Řídí uvolňování chemických látek (neurotransmiterů), které přenášejí signály v nervovém systému. Díky všem těmto schopnostem má reelin významnou úlohu v nervovém vývoji. Zdá se, že schizofrenie a autistické poruchy také sdílejí určité abnormality na neurochemické úrovni, které se týkají především abnormalit v serotonergním systému, který souvisí s cyklem spánku a bdění, příjmem potravy, sexuální aktivitou, agresivním chováním a citovým životem. Podobně jako u skupiny pacientů se schizofrenií, někteří jedinci s autistickou poruchou vykazují abnormální syntézu serotoninu a dysfunkci receptoru pro serotonin. Dalším společným faktorem mezi schizofrenií a autistickými poruchami jsou některé genetické a environmentální rizikové faktory. Patří mezi ně například prenatální nebo perinatální vystavení infekci. Infekční onemocnění matky v kritických fázích těhotenství vede k akutnímu zánětu plodu. Zánět nervů u plodu může vést k rozvoji psychopatologických a neuropatologických fenotypů sdílených mezi schizofrenií a autistickými poruchami. Akutní zánět může přejít do chronického. Latentní zánět může být odhalen v postnatálním období působením specifických stimulů jako je stres nebo imunitní re-expozice. Přetrvávající zánět může být důležitý pro etiopatogenezi autismu a může přispívat k fenotypovým abnormalitám, které jsou typické pro autistické poruchy. Na druhé straně, latentní imunitní abnormality mohou mít zásadní význam pro patogenezi poruch mozku u schizofrenie. Genetický základ přispívá ke vzniku unikátních mozkových dysfunkcí nezávisle, nebo v interakci s uvedenými zánětlivými dráhami. Obrázek 7 znázorňuje teoretický model, ve kterém prenatální zánět může vést k patologickým rysům schizofrenie a autismu. Je třeba zdůraznit, že i přes zjevné podobnosti mezi schizofrenií a autistickými poruchami existuje nepřeborné množství výrazných neuropatologických a psychopatologických charakteristik umožňujících rozlišit tyto dvě poruchy. Jedním z příkladů je, že autistické poruchy jsou obecně spojeny s nadměrným růstem mozku (makrocefalií) zahrnující ztlustění kůry, zvětšení šedé a bílé hmoty, zatímco schizofrenie je spojena s mikrocefalií zahrnující tenčí kortikální oblasti a zmenšení šedé a bílé hmoty. Na obrázku 8 jsou modrými shluky znázorněny úbytky šedé hmoty u pacientů se schizofrenií. Nižší objemy byly zaznamenány především v levé hemisféře. Žlutými shluky byl zaznamenán i jeden případ ztenčení objemu u autistické poruchy. Zelené shluky představují oblasti ztenčení u obou poruch. (32-34)



Obrázek 7 Model zánětu

Model zánětu vedoucího ke společným specifickým rysům mezi schizofrenií a autismem (32).



Obrázek 8 Šedá hmota u pacientů se schizofrenií a autistickými poruchami (33).

3 Vznik Aspergerova syndromu

Přestože byly identifikovány mutace v genech zapojených do synaptogeneze, různé neurochemické, neurofyzilogické a neuropatologické abnormality, příčiny vzniku Aspergerova syndromu nejsou doposud známy. Všichni vědci se však shodují na tom, že neexistuje žádná jednotlivá abnormalita mozku, díky které by šlo vznik autistických poruch vysvětlit. V počátcích existence poruch autistického spektra se předpokládalo, že problém bude v psychologické oblasti. Vědci se domnívali, že za vším stojí špatná výchova rodičů a jejich chladný přístup k dětem. Tato tvrzení však byla vyvrácena a v dnešní době je již známo, že žádnou z poruch autistického spektra nemůže vyvolat špatný přístup rodičů k výchově. Možných příčin však nadále zůstává hned několik a někteří vědci se dokonce domnívají, že ke vzniku poruch dochází až po kombinaci několika z nich (35).

3.1 Dědičnost

Mnoho vědců i lékařů se domnívá, že dědičnost hraje hlavní úlohu ve vzniku autistických poruch. U jednovaječných dvojčat je výskyt autistických poruch až 12krát vyšší než v běžné populaci, zato u dvojvaječných dvojčat je jen 4krát vyšší než v běžné populaci (10). O genetických faktorech v etiologii autismu svědčí různé klinické studie. Studie ukazují na mnoho genů mající spojení s autismem, například již zmiňované FMR1, TSC1 a TSC2 geny. Často se uvádí propojení na chromozomy 7q a 17q. Dále je velká pozornost věnována genům kódujícím transportéry pro serotonin a receptory pro γ -aminomáselnou kyselinu.

3.2 Nervový systém

Některé studie ukazují na spojení mezi některými systémy v mozku, které se liší u lidí s Aspergerovým syndromem. Patří sem amygdala, která zpracovává emoce, a limbický systém, který přenáší tyto emocionální reakce do mozkové kůry, centra pro organizaci a činnosti. Zdá se, že některé rozdíly ve způsobu, jakým jsou amygdala a limbický systém propojeny u lidí s Aspergerovým syndromem může vysvětlovat, proč mohou náhle zažívat extrémní emocionální reakce u triviálních objektů či událostí (38; 39).

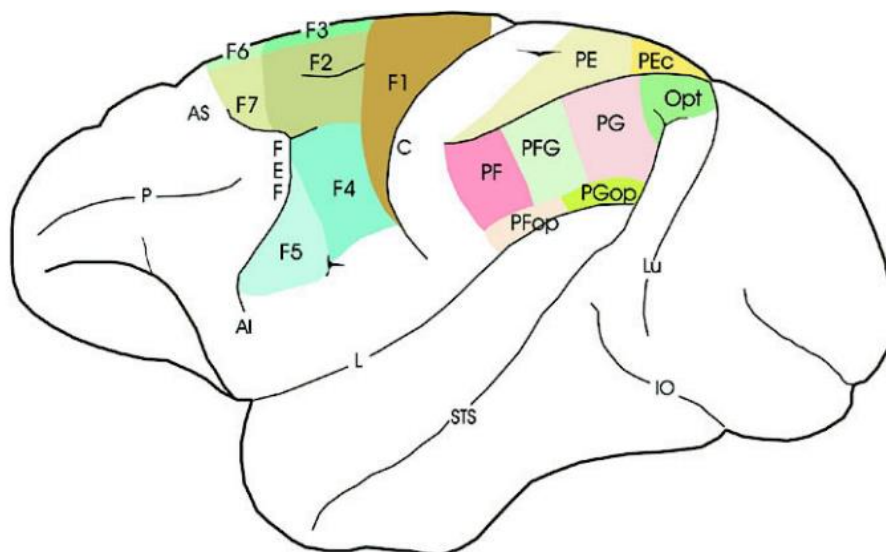
Různé klinické studie zabývající se souvislostí mezi autismem a epilepsií objevily některé společné predisponující geny, mezi které patří například již zmíněná rodina

genů Syn, gen BCKDK a dále geny kódující postsynaptické proteiny neuroliginy (NLGN3, NLGN4), jejich cytoplazmatické interaktory (SHANK2, SHANK3) a neurexin (NRXN1). Většina z těchto identifikovaných genů kóduje synaptické proteiny, včetně adhezivních molekul v synaptické štěrbině nebo cytoplazmatické molekuly, které spojují synaptické receptory. To vede k hypotéze, že poruchy autistického spektra jsou způsobeny abnormální synaptickou funkcí (20-22). Výzkumy se rovněž zaměřily na zrcadlové neurony, které umožňují, aby daná osoba zrcadlila akce jiné osoby. Zrcadlový neuron například umožňuje dítěti usmívat se v reakci na matčin úsměv. Studie zjistili, že u dětí s Aspergerovým syndromem to nefunguje (36; 37).

3.2.1 Zrcadlový neuron

Zrcadlový neuron byl prvně objeven u opic ve ventrálním premotorickém kortexu dolního frontálního laloku v korové oblasti F5 (obrázek 9). Poprvé byla jeho existence zmíněna v roce 1992. Během pozorování mozku bylo zjištěno, že při provádění rozličných úkonů se aktivují zrcadlové neurony. Spuštění zrcadlového neuronu při sledování znamená, že člověk nebo určitý druh zvířete (pes, opice, pták) pozoruje úkony jiného člověka nebo jiného zvířete. Dá se tedy říci, že neuron odráží zrcadlově jiný neuron. Tento proces se dá přirovnat k imitaci. Dalo by se tak říci, že zrcadlový neuron je klíčový při imitaci. Při zkoumání zrcadlových neuronů přicházejí vědci s různými hypotézami. Těmi nejznámějšími jsou hypotézy o tom, že dysfunkce zrcadlových neuronů způsobuje různé duševní poruchy, mezi které patří i autistické poruchy. Neurony autistických jedinců reagují pouze na to, co oni dělají, ne na to, co dělají druzí. Vědci se domnívali, že zrcadlové neurony hrají úlohu pouze u pohybových imitací, tedy napodobování pohybů rukou nebo mimiky obličeje. Nyní se však domnívají, že lidský systém zrcadlových neuronů je zapojený nejen v provádění a sledování pohybu, ale i do vyšších kognitivních procesů, například schopnost napodobit a učit se od ostatních, nebo dekodovat své záměry a vcítit se do bolesti jiných. A přesně těmito deficity v sociální interakci, komunikaci, atd. jsou autistické poruchy charakterizovány. Studie prokázaly, že dysfunkční systém

zrcadlových neuronů může vysvětlit pozorované patologie u autistických poruch (38; 39).



Obrázek 9 Boční pohled na opičí mozek.

Světle modrá barva (F5) představuje oblast výskytu zrcadlových neuronů (37).

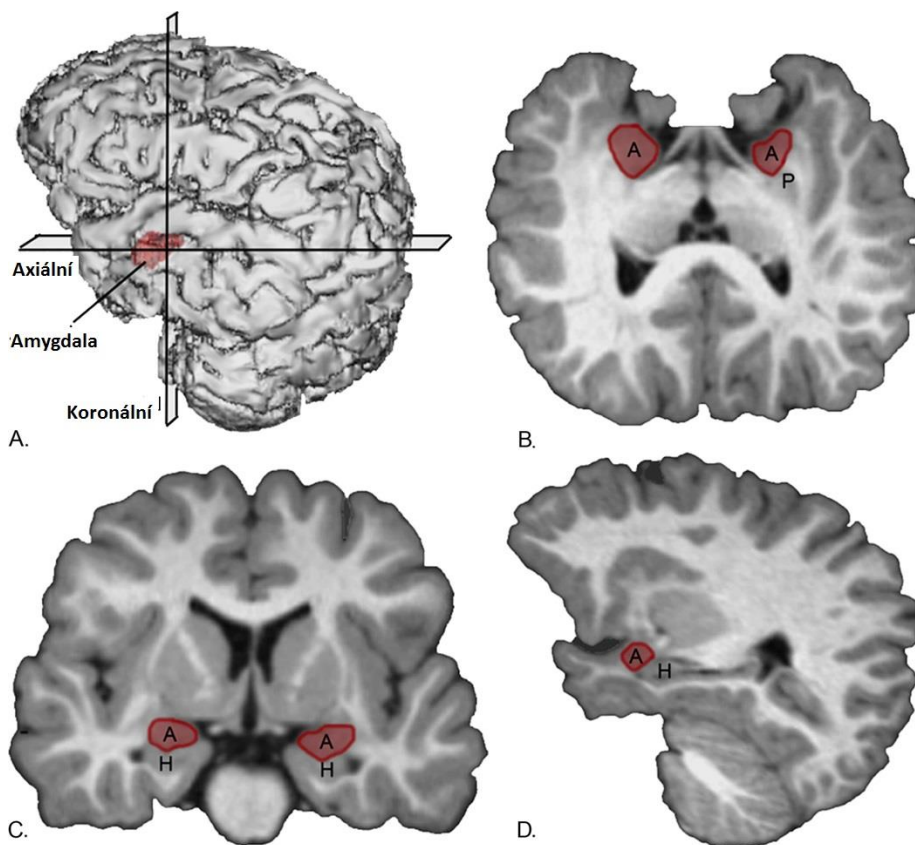
3.2.2 Amygdala

Amygdala je vysoce diferenciovaná oblast blízko temporálního pólu v mozkové hemisféře. Je součástí obvodů spojených s vnímáním druhých, dále je zodpovědná za emocionální a citový stav jedince, má vliv na chování při strachu a radosti. Jedinci s autistickou poruchou mají potíže s očním kontaktem a nechápou emoční stav druhého. Amygdala je spojena se schopností posoudit, zda je někdo důvěryhodný nebo ne, jestli navázat kontakt či nikoliv. Jedinci s autistickou poruchou schopnost rozpoznat důvěryhodnost člověka postrádají (40-42).

Autistické poruchy pravděpodobně zahrnují několik mozkových systémů. Provázané důkazy z magnetické rezonance, obvodů hlavy a pitevní nálezy naznačují, že zvětšení objemu mozku je charakteristickým rysem autistických poruch. K možnému vzniku poruchy dochází s největší pravděpodobností v druhé polovině prvního roku života. Na základě funkčních obrazových dat z magnetické rezonance byla identifikována snížená aktivita amygdaly během zpracování pohledu. Vědci se shodují, že dysfunkce amygdaly může představovat jádro sociálních charakteristik u autistických poruch. Neuropatologická a strukturální magnetická rezonance také objevila změny uvnitř

amygdaly. Abnormální objemy amygdaly u dospívajících a dospělých s autistickými poruchami byly zaznamenány napříč různými studiemi, které používaly strukturální magnetickou rezonanci. Celkově vzato, studie amygdaly u autistických poruch naznačují, že morfologické struktury jsou abnormální a dysfunkce amygdaly může být spojena se sociálním deficitem zahrnujícím zpracování obličeje. Různé studie poskytují důkazy o tom, že amygdala je rozšířená u malých dětí s autistickými poruchami a že zvětšování musí začít před třetím rokem života, zhruba v době, kdy se příznaky stanou klinicky evidentní. U batolat, kterým je přidělena některá diagnóza z poruch autistického spektra, je stupeň rozšíření amygdaly v tomto raném věku spojen se závažností sociálních a komunikačních poškození v konečném klinickém hodnocení. Některé studie předpokládají, že abnormality v amygdale a snížená schopnost věnovat pozornost obličeji na počátku života, jsou první v kaskádě problémů, které vedou k vyšším emočním a sociálním problémům. Bylo zjištěno, že jedinci s větším objemem amygdaly, strávili nejmenší čas pozorováním obličeje a očí. Není však jasné, zda toto zjištění souvisí s nedostatkem motivace nebo úzkostí podívat se do očí druhému jedinci. Na obrázku 10 jsou zobrazeny řezy mozkiem (koronální, sagitální, transverzální) a umístění amygdaly v jednotlivých řezech (40-42).

Nicméně, amygdala je jen jednou z několika struktur, které pracují paralelně při vzniku běžného sociálního poznávání, což je jedna z hlavních vad u autistických poruch. Amygdala neurčuje všechny autistické znaky, nekoreluje s verbálním nebo opakujícím se chováním. Vyhodnocuje a přiděluje zdroje na ty podněty, které představují potenciální hrozbu. Abnormality ve strukturách, jako vřetenovitý gyrus, frontální kůra, mozková kůra, somatosensory a temporální gyrus, také mají specializovanou úlohu v širším systému sociálního chování a detekce potenciálního neuropatologie v těchto oblastech. Kvantitativní patologické studium amygdaly u dospělých s autismem, včetně vyhodnocení počtu buněk, větvení dendritických buněk a astrocytů, by mohly lépe objasnit buněčné změny, které tvoří základní rozdíly v objemu amygdaly (40-43).



Obrázek 10 Obraz mozku (42)

A, amygdala; H, hipokampus; P, putamen

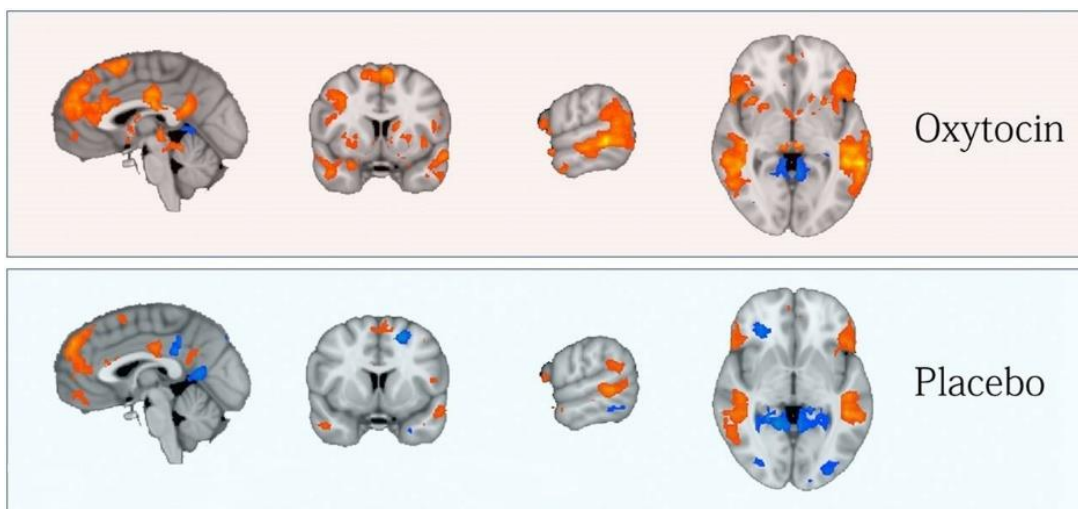
3.3 Hormonální ovlivnění

3.3.1 Oxytocin

Jednou z mnoha hypotéz zabývajících se možným vznikem autistických poruch je vliv oxytocinu. Oxytocin je hormon syntetizovaný v hypotalamu a do krevního oběhu se dostává uvolňováním z neurohypofýzy. Uvolňování oxytocinu způsobují například kontrakce dělohy během porodu nebo stimulace prsou při laktaci. Dále se podílí na regulaci emocí. Receptory pro oxytocin jsou rozmístěny v různých oblastech mozku, včetně limbického systému a amygdaly. U savců je spojován především s rozvojem prosociálního chování mezi matkou a dítětem, sexuální aktivitou a regulací stresu. Vliv oxytocinu na sociální a emoční chování by mohl vysvětlovat příčinu vzniku autistických poruch. Jak již bylo zmíněno, mezi hlavní charakteristiky Aspergerova syndromu či vysoce funkčního autismu patří právě poruchy v sociálním chování, komunikaci s cizími, ale i blízkými osobami, neschopnosti projevovat emoce a další. Jeho hladina v plazmě byla u pacientů s autistickými poruchami výrazně nižší než u kontrolních jedinců (44-46).

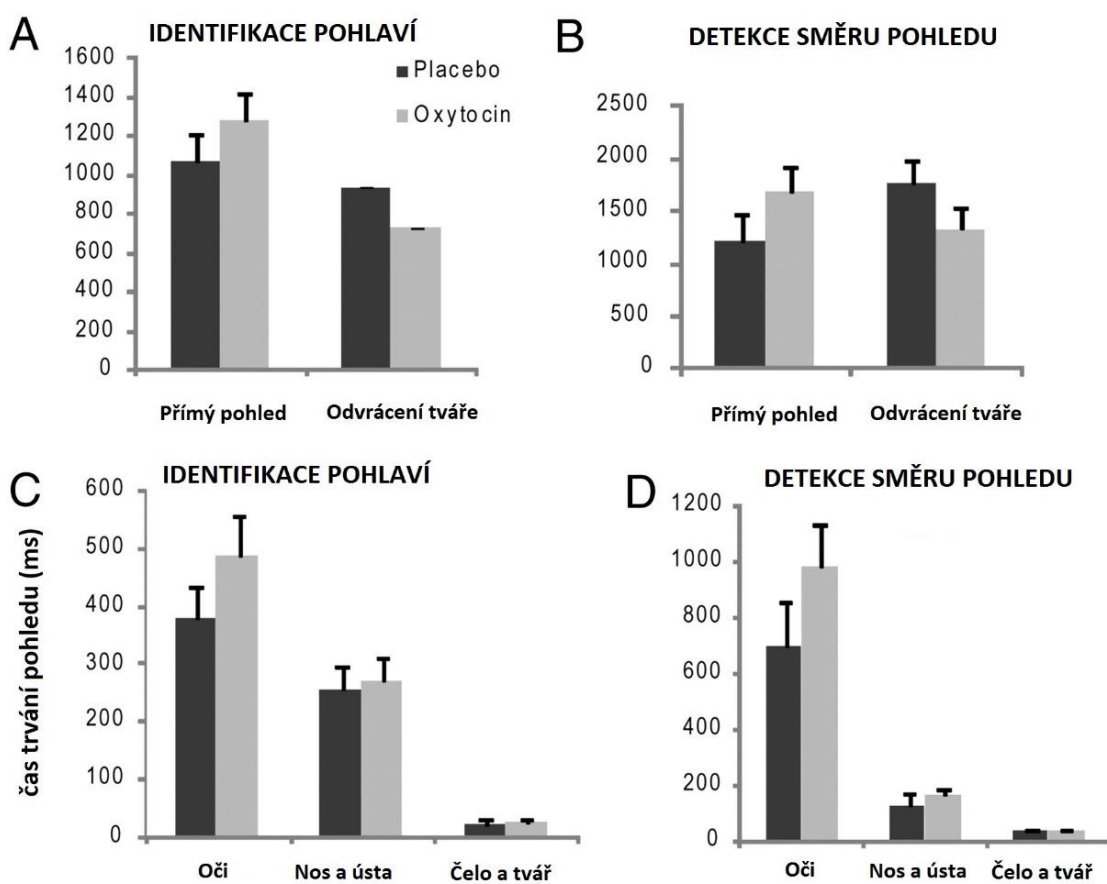
Různé studie, zabývající se možným vlivem oxytocinu na vznik Aspergerova syndromu či autistických poruch, se zaměřily na změny v sociálním chování po intranazálním podání oxytocinu. Bylo zjištěno, že při podávání oxytocinu byla částečně snížena sociální nedůvěra a potlačení vyhýbavého chování. Byla také snížena aktivita amygdaly, což vede ke snížení reakcí strachu. Je možné, že pacienti s autistickými poruchami mají latentní sociální dovednosti a tudíž aplikace oxytocinu by mohla prospět v sociálním chování tím, že potlačí strach a nedůvěru. Studie, při kterých byl části pacientům s autistickými poruchami podán oxytocin a části placebo, vyplývá, že pacienti po podání oxytocinu strávili více času pohledem do tváře a to konkrétně do oblasti očí. Metodou magnetické rezonance byly zaznamenány změny v mozkové aktivitě. Po podání oxytocinu se zvyšuje aktivita v *corpus striatum*, frontálním gyru, mediálním prefrontálním kortexu, pravém orbitofrontálním kortexu a levé horní temporální rýze (obrázek 11). Podávání oxytocinu může tak snížit strach nebo úzkost vyvozenou z obličejových podnětů. Na obrázku 12 jsou znázorněny grafy zaznamenávající dobu, po kterou pacienti upřeně hleděli do různých tváří na obrázcích. Části pacientům bylo podáno placebo a části intranazálně oxytocin. Pacienti měli za úkol identifikovat pohlaví podle obličeje. Zaznamenávala se doba, po kterou hleděli upřeně na obrázek obličeje a také doba pohledu na jednotlivé části obličeje (nos, ústa, oči). Zaznamenávány byly také změny směru pohledu. Z výsledků plyne, že pacienti užívající placebo častěji odvraceli pohled a méně se soustředili na jednotlivé části obličeje při určování pohlaví. Studie prokázaly, že oxytocin může snížit opakující se chování u osob s autistickými poruchami a zlepšit porozumění afektivní řeči. Dále může podpořit sociální přístup a sociální porozumění. Tyto studie ukazují, že jednorázové podání oxytocinu jedincům s autistickými poruchami vede ke zvýšené ochotě společensky komunikovat, ke zvýšenému porozumění citovému projevu, ke zmenšení opakujícího se chování a zvýšenému porozumění „duševního stavu“ druhého (44-47).

Avšak i přes veškeré pozitivní výsledky bude potřeba více času a studií k pochopení vztahů mezi změnami v sociálním chování vyvolaných po aplikaci oxytocinu u jedinců s autistickými poruchami a lokálních změn v metabolismu oxytocinu. Toho by mohlo být dosaženo za použití funkčních zobrazovacích technik. Výsledky studií také poukazují na terapeutický potenciál oxytocinu prostřednictvím svého působení na základní deficity u pacientů s autistickými poruchami, jako je skupinové začlenění a kooperativní chování (44-46).



Obrázek 11 Vliv podání oxytocinu na mozkovou aktivitu ve srovnání s podáním placeba.

Oranžová mapa označuje regiony, kde byla mozková aktivita vyšší v průběhu sociálního testování a modrá mapa naopak (47).



Obrázek 12 Vliv oxytocinu na sociální chování (47).

Receptor pro oxytocin

Receptor pro oxytocin (OXTR) je spřažený s G proteinem a obsahuje sedm transmembránových domén. Exprimován je hlavně v reprodukčním systému a mozku, a to především v prelimbickém okruhu, amygdale, *nucleus accumbens* a thalamu. Hlavní úlohou OXTR je regulace aktivity oxytocinu. Různé genetické studie identifikovaly nominální souvislost mezi jednonukleotidovým polymorfismem (SNP, z angl. Single Nucleotide Polymorphism) rs237880 v OXTR a autistickými poruchami. Dále byla objevena spojitost s autistickými poruchami u genetických variací v OXTR a mezi SNP: rs2254298, rs53576, rs2268493, rs1042778 a rs7632287 (48; 49).

3.3.2 Pohlavní hormony

Jak již bylo zmiňováno, Aspergerův syndrom postihuje především chlapce, a to v poměru 10-15 chlapců na 1 dívku. U klasického autismu to je v poměru 3:1. Tyto údaje naznačují možnou souvislost mezi pohlavními hormony a patofyziologií tohoto onemocnění. Vysoké hladiny testosteronu během časného vývoje mohou být rizikovým faktorem pro vznik autistických poruch (49).

Estrogeny jsou neuroprotektivní hormony steroidní povahy, hrající důležitou úlohu v emočních reakcích a ve frontální kortikální aktivitě během kognitivního výkonu u lidí. Mezi nejúčinnější estrogeny patří estradiol, je syntetizován z testosteronu za katalýzy enzymem aromatazou. Estrogeny působí prostřednictvím vazby na estrogenový receptor (ER). ER existuje ve dvou hlavních formách, ERa a ERp, oba jsou kódovány samostatnými geny ESR1 a ESR2. V klidovém stavu se nachází obvykle v cytosolu, zatímco po vazbě na ligand (estrogen) se aktivují, dimerizují a vstupují do buněčného jádra. Zde se váží na sekvence DNA, známé jako estrogen responzivní jednotky (ERE). Vazbu ovlivňují i další koregulátory (koaktivátory a korepresory). Mezi hlavní koregulátory patří koaktivátor 1 (SRC-1), transkripční mediátor 2 (TIF-2) a nukleární receptorový korepresor 1 (nCoR). ERa je exprimován v různých oblastech mozku, včetně amygdaly, hipokampální oblasti a v zadních kortikálních jádrech mozku. Kromě toho ERa ovlivňuje různé neurotransmitery, jako jsou dopamin, serotonin a noradrenalin a má také vliv u neuropsychiatrických onemocnění. ERp je hlavní estrogenový receptor exprimovaný v mozkové kůře, hipokampu a mozečku. Dřívější studie zjistily významný vztah genu ERp se skóre v AQ a

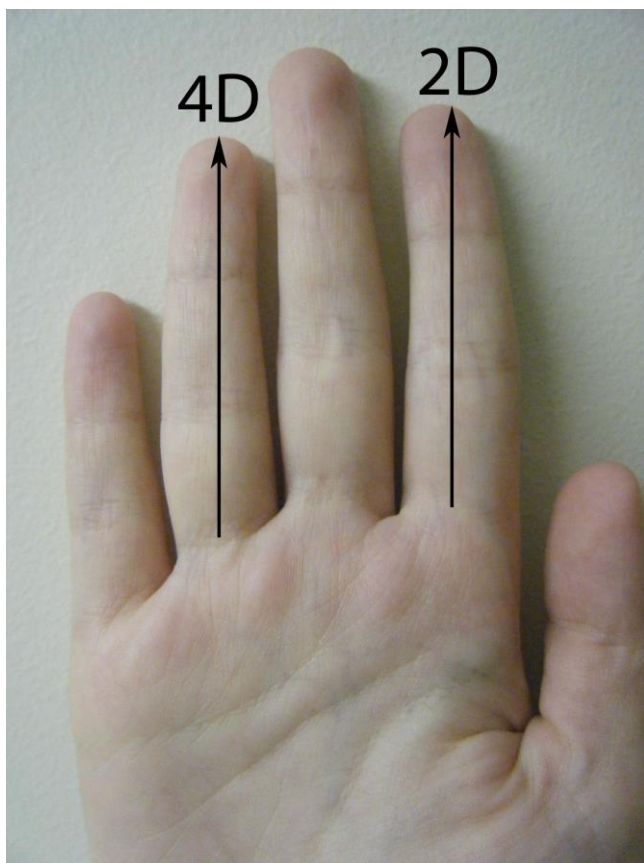
EQ testech u autistických subjektů. Kromě toho ERp zprostředkovává některé účinky estrogenů na úzkost, pohybové aktivity, reakci na strach, učení a chování (51).

Některé studie předpokládají, že testosteron produkovaný plodem usnadňuje růst určitých oblastí v pravé hemisféře a současně tlumí růst stejných oblastí v levé hemisféře mozku. Z etických důvodů nikdy nebyla studie založená na přímé manipulaci s hladinou fetálního testosteronu uskutečněna. Veškeré hypotézy byly ověřovány nepřímými testy. Typický mužský mozek je těžší než ženský a jedinci s autistickými poruchami mají mozek těžší, než je ten typicky mužský. Amygdala je u mužů také větší než u žen. Tato zjištění jsou v souladu s teorií extrémního mužského mozku. Tato teorie propojuje autistické poruchy s typickými rozdíly v myšlení a struktuře mozku mužů a žen. Vcítění se je schopnost předvídat a reagovat na chování lidí a odvozovat své duševní stavy a reakce na ně s vhodným emocemi. Systematizace je schopnost předvídat a reagovat na chování deterministických systémů pomocí analýzy vstupních a výstupních vztahů a odvozovat pravidla, kterými se řídí takové systémy. Na úrovni populace jsou ženy silnější v empatii a muži jsou silnější v systematizaci. Teorie extrémního mužského mozku předpokládá, že autismus představuje extrémní mužský vzor (zhoršené vcítění se a lepší systematizaci), tento pohled předložil poprvé již Hans Asperger v roce 1944. Teorie extrémního mužského mozku předpokládá dvě samostatné dimenze E (empatie) a S (systematizace) (51-54).

- **Typ E** ($E > S$): jednotlivci, jejichž empatie je silnější než jejich systematizace
- **Typ S** ($S > E$): jednotlivci, jejichž systematizace je silnější než jejich empatie
- **Typ B** ($S = E$): jednotlivci, jejichž empatie je dobrá (nebo špatná), jako jejich systematizace
- **Extrémní Typ E** ($E \gg S$): jednotlivci, jejichž empatie je nad průměrem, ale kteří jsou slabý, pokud jde o systematizaci
- **Extrémní Typ S** ($S \gg E$): jedinci, jejichž systematizace je nadprůměrná, ale v oblasti empatie jsou podprůměrný

Mnoho žen (44%) má mozek typu E a muži (54%) mozek typu S. Jedinci s autistickými poruchami mají mozek extrémního typu S. Všeobecně muži mají menší temporální gyrus, prefrontální kortex a thalamus a jedinci s autistickými poruchami ještě menší než typičtí muži. Naproti tomu určité oblasti mozku, jako jsou amygdala, mozeček, celková velikost mozku, hmotnost a obvod hlavy, jsou u mužů větší než u žen a u autistických jedinců jsou ještě větší (51; 52). Dalším ukazatelem vztahu mezi fetálním testosteronem a autistickými

rys je měření poměru délky prstů metodou 2D:4D (obrázek 13). Poměr délky prstů je sexuálně dimorfní zvláštnost. Muži mají na ruce relativně kratší druhý prst (ukazováček) oproti čtvrtému prstu (prsteníčku). Menší poměry délek mezi mužskými prsty jsou spojovány buď s vyšší úrovní testosteronu u plodu, nebo s větší citlivostí na androgeny, případně i obojí. Muži s větším poměrem prstů jsou vnímány jako více mužští, dominantní a mají tendenci k lepším výkonům ve fyzických sportech (55)



Obrázek 13 2D:4D - poměr prstů (56)

Hormony nejspíše produkuje již samotný zárodek a ty pak nalzáme v plodové vodě, kam mohou vstoupit dvěma způsoby, a to prostřednictvím difúze přes kůži plodu v raném těhotenství nebo močí plodu, později v těhotenství. Hladina testosteronu v plodové vodě by tedy mohla korelovat s koncentrací testosteronu v séru plodu. Avšak aminocentéza je invazivní postup prováděný pouze tehdy, když je podezření na anomálie plodu (Downův syndrom) (57).

3.3.3 Serotonin

Serotonin je neurotransmitter, jehož úlohou je regulace nálady, stimulace hladkých svalů GIT po příjmu potravy, regulace spánku a stimulace nebo inhibice uvolňování různých

hormonů. Úloha serotoninu ve spojení s autistickými poruchami je již dlouhou dobu předmětem zájmu. Zvýšené hladiny serotoninu u přibližně jedné třetiny dětí s autismem vede k hypotézám, že hladina serotoninu může být kauzální pro autistické poruchy. Serotonin má zásadní význam pro vývoj mozku plodu. V některých případech byly vyjádřeny obavy při podávání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) v průběhu těhotenství. SSRI jsou léky předepisovány proti depresím. Ačkoliv většina studií provedených u kojenců a dětí naznačují, že prenatální expozice SSRI nemá vliv na nervový vývoj, existují i studie, které se zaměřily na prenatální expozici SSRI a autistických poruch a objevily zvýšené riziko expozice SSRI, zvláště v prvním trimestru. U lidí SSRI procházejí placentou a snižují zpětné vychytávání serotoninu placentou, dále snižují průtok krve v děloze, čímž způsobují hypoxii plodu. Zda je serotonin etiologickým faktorem autistických poruch zůstává nejasné (58; 59).

Závěr

Schopnost diagnostikovat Aspergerův syndrom je pro kvalitu života lidí s touto poruchou velmi důležitá. Přestože existují různé standardizované klinické metody, diagnostika Aspergerova syndromu jak u dětí, tak u dospělých je dodnes obtížná. Stejně tak vhodná terapie, která zlepší kvalitu života jedinců s Aspergerovým syndromem by se neměla podceňovat. Návčiky sociálních dovedností jsou účinnou formou terapie pro lidi s Aspergerovým syndromem. V České republice existuje několik terapeutických organizací zabývajících se pomocí lidem s Aspergerovým syndromem. Tyto organizace nabízejí vhodné vzdělávací aktivity pro dospívající i dospělé jedince. Nejznámější organizací v České republice je APLA (Asociace pomáhající lidem s autismem). Cílem této organizace je propagace postupů a metod při práci s jedinci s autistickými poruchami, které vyplývají ze standardů a garantují vědecký přístup. Poskytuje podporu osobám s autistickými poruchami, spolupráci nabízí rodinám a zařízením, které se zaměřují na osoby s autistickými poruchami.

Můj názor týkající se problematiky Aspergerova syndromu je takový, že i přes to, že žijeme ve světě, kde internet a jiné informační zdroje jsou dostupné téměř na každém kroku, je všeobecná informovanost o Aspergerově syndromu a nejen o něm, velmi malá. Převážná většina lidí vůbec netuší, čeho se problematika Aspergerova syndromu týká. A právě proto je dobré, že existují organizace jako je APLA, které si dávají za úkol rozšířit všeobecnou informovanost o autistické problematice.

Dle mého názoru je také důležité, aby se i nadále věnovalo velké úsilí výzkumu Aspergerova syndromu. Přestože již existují studie s možnými příčinami vzniku, není doposud známá žádná oficiální léčba této poruchy. Velká pozornost by se měla věnovat možným účinkům oxytocinu, který má v experimentálních pokusech dobré výsledky.

Seznam literatury

- 1) Thorová K. Poruchy autistického spektra: dětský autismus, atypický autismus, Aspergerův syndrom, dezintegrační porucha. Portál 2006, 453
- 2) King ChR. A novel embryological theory of autism causation involving endogenous biochemicals capable of initiating cellular gene transcription: A possible link between twelve autism risk factors and the autism 'epidemic'. Medical Hypotheses 2011, 76, 653-660
- 3) Attwood T. Aspergerův syndrom: porucha sociálních vztahů a komunikace. Portál 2005, 203
- 4) Woodbury S, Marc R, Volkmar FR. Asperger syndrome. European Child & Adolescent Psychiatry 2008, 1 2-11
- 5) Ginker RR. GINKER Richard R. Hans Asperger. Unstrange Minds Dostupné z: <http://unstrange.com/asperger.html> [cit. 2016-05-07].
- 6) Gillberg C. Lorna Wing OBE, MD, FRCPsych Formerly psychiatrist and physician, Social Psychiatry Unit, Institute of Psychiatry, King's College London, co-founder of the UK National Autistic Society. BJPsych Bulletin 2015, 39, 52-53
- 7) Carpenter LA. Asperger's Syndrome and High-Functioning Autism. Pediatric annals 2009, 38,
- 8) Vermeulen P. Autistické myšlení. Psyché Grada 2006, 130
- 9) Tremmell B, Wilczynski SM, Dále B, McIntosh DE. Assessment and differential diagnosis of comorbid conditions in adolescents and adults with autism spectrum disorders. Psychology in the Schools 2013, 50, 936-946
- 10) Casanova MF. The Neuropathology of Autism. Brain Pathology 2007, 17, 422-423
- 11) Thorová K, Šporclová V, Poruchy autistického spektra v dospělosti. Psychiatria pre prax 2013, 14, 19-22
- 12) Roy M, Ohlmeier MD, Osterhagen L, Proxvagedes V, Dillo W. Asperger syndrome a frequent comorbidity in first diagnosed adult ADHD Patients? Pschiatria Danubina 2013, 25, 133-141
- 13) Woodbury-Smith MR, Robinson J, Wheelwright S, Baron-Cohen S. Screening Adults for Asperger Syndrome Using the AQ: A Preliminary Study of its

- Diagnostic Validity in Clinical Practice. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2005, 35, 331-335
- 14) Sun X, Allison C, Auyeung B, Matthews FE, Zhang Z, Baron-Cohen S, Brayne C. Comparison between a Mandarin Chinese version of the Childhood Autism Spectrum Test and the Clancy Autism Behaviour Scale in mainland China. *Research in Developmental Disabilities* 2014, 35, 1599-1608
 - 15) Williams JG, Allison C, Scott FJ, Bolton PF, Baron-Cohen S, Matthews FE, Brayne C. The Childhood Autism Spectrum Test (CAST): Sex Differences. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2008, 38, 1731-1739
 - 16) Park S, Park MH, Kim HJ, Yoo HJ. Anxiety and Depression Symptoms in Children with Asperger Syndrome Compared with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Depressive Disorder. *Journal of Child and Family Studies* 2012, 22, 559-568
 - 17) Hare DJ, Wood C, Wastel S, Skirrow P. Anxiety in Asperger's syndrome: Assessment in real time. *Autism* 2015, 19, 542-552
 - 18) Ghaziuddin M, Ghaziuddin N, Greden J. Depression in Persons with Autism: Implications for Research and Clinical Care. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2002, 32, 299-306
 - 19) Vecchio F, Miraglia F, Curcio G, Maca GD, Vollono C, Mazzicchi E, Bramanti P, Rossini PM. Cortical connectivity in fronto-temporal focal epilepsy from EEG analysis: A study via graph theory. *Clinical Neurophysiology* 2015, 126, 1108-1116
 - 20) Berg AT, Plioplys S. Epilepsy and autism: Is there a special relationship? *Epilepsy & Behavior* 2012, 23, 193-198
 - 21) Fassio A, Patry L, Congia S, et al. SYN1 loss-of-function mutations in autism and partial epilepsy cause impaired synaptic function. *Human Molecular Genetics* 2011, 20, 2297-2307
 - 22) Tuchman R. Autism and Epilepsy: What Has Regression Got to Do with It? *Epilepsy Currents* 2006, 6, 107-111
 - 23) Gillberg Ch, Peeters T. Autismus- zdravotní a výchovné aspekty: výchova a vzdělávání dětí s autismem. *Speciální pedagogika, Portál* 2008, 122, 122
 - 24) Ošlejšková H. Může být epilepsie u dětí s autismem příčinou autistické regrese a disintegrativní poruchy? *Neurologie pre prax* 2008, 2, 92-95

- 25) Mouridsen SE, Rich B, Isager T. Epilepsy in Individuals with a History of Asperger's Syndrome: A Danish Nationwide Register-Based Cohort Study. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2012, 43, 1308-1313
- 26) Wakeford S, Hinvest N, Ring H, Brosnan M. Autistic characteristics in adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2014, 41, 203-207
- 27) Gabis L, Pomeroy J, Andriola MR. Autism and epilepsy: Cause, consequence, comorbidity, or coincidence?. *Epilepsy & Behavior* 2005, 7, 652-656
- 28) Stafstorm CE, Hagerman PJ, Pessah IN. Pathophysiology of Epilepsy in Autism Spectrum Disorders. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies 2012* §§§§§
- 29) FRAXA. The fragile X gene. Finding a cure for Fragile X. [cit. 2016-05-11]. Dostupné z: <http://www.fraxa.org/fragilex/cause/>
- 30) Hall SS, Lightbody AA, Hirt M, Rezvani A, Reiss AL. Autism in Fragile X Syndrome: A Category Mistake? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2010, 49, 921-933
- 31) OSEL. Léčba autismu a mentální retardace. Objective source E- learning. [cit. 2016-05-11]. Dostupné z: <http://www.osel.cz/2747-lecba-autismu-a-mentalni-retardace.html>
- 32) Meyer URS, Feldon Joram, Dammann O. Schizophrenia and Autism: Both Shared and Disorder-Specific Pathogenesis Via Perinatal Inflammation? *Pediatric Research* 2011, 69, 26-33
- 33) Cheung C, Yu K, Fung G, Leung M, Wong C, Li Q, Sham P, Chua S, McAlonan G. Autistic disorders and schizophrenia: related or remote? An anatomical likelihood estimation. *PLoS ONE*. 2010, 5, e12233
- 34) Pinkham AE, Hopfinger JB, Pelphey KA, Piven J, Penn DL. Neural bases for impaired social cognition in schizophrenia and autism spectrum disorders. *Schizophr Res*. 2008, 99, 164-175
- 35) Bragdon AD, Gamon D, když mozek pracuje jinak. *Portál* 2006, 113
- 36) Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, Redcay E, Buckwalter JA, Kennedy DP, Morgan J. Mapping early brain development in autism. *Neuron*. 2007, 56, 399-413
- 37) Crespi B, Badcock Ch. Psychosis and autism as diametrical disorders of the social brain. *Behavioral and Brain Sciences* 2008, 241-261
- 38) Rizzolatti G, Craighero L. The mirror-neuron-system. *Annual Review of Neuroscience* 2004, 27, 169-192

- 39) Cooper NR, Puzzo I, Pawley AD, Bowes-Mulligan RA, Kirkpatrick EV, Antoniou PA, Kennett S. Bridging a yawning chasm: EEG investigations into the debate concerning the role of the human mirror neuron system in contagious yawning. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 2012, 12, 393-405
- 40) Lanuza E, Martínez-Marcos A, Martínez-García F. What is the amygdala? A comparative approach. *Trends in Neurosciences* 1999, 22, 207-208
- 41) Mosconi MW, Cody-Hazlett H, Poe MD, Gerig G, Gimpel-Sith R, Piven J. Longitudinal Study of Amygdala Volume and Joint Attention in 2- to 4-Year-Old Children With Autism. *Archives of General Psychiatry* 2009, 66, 509-516
- 42) Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW, Aylward EH, Echelard D, Artru AA, Maravilla KR, Giedd KR, Munson J, Dawson G, Dager SR. Amygdala Enlargement in Toddlers with Autism Related to Severity of Social and Communication Impairments. *Neurology* 2002, 59, 184-192
- 43) Nacewicz BM, Dalton KM, Johnstone T, Long MT, McAuliff EM, Oakes TR, Alexander AL, Davidson RJ. Amygdala Volume and Nonverbal Social Impairment in Adolescent and Adult Males With Autism. *Archives of General Psychiatry* 2006, 63, 1417-1428
- 44) Di Napoli A, Warrier V, Baron-Cohen S, Chakrabarti B. Genetic variation in the oxytocin receptor (OXTR) gene is associated with Asperger Syndrome. *Molecular Autism* 2014, 5, §§§§
- 45) Andari E, Duhamel JR, Zalla T, Herbrecht E, Leboyer M, Sirigu A. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010, 107, 4389-4394
- 46) Bethlehem RAI, Baron-Cohen S, Van Hok J, Auyeung B, Bos A. The oxytocin paradox. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2014, 107, 4389–4394
- 47) Gordon I, Vander Wyk BC, Bennett RH, et al. Oxytocin enhances brain function in children with autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2013, 110, 20953-20958
- 48) Campbell DB, Datta D, Jones ST, Batey Lee E, Sutcliffe JS, Hammock EAD, Levitt P. Association of oxytocin receptor (OXTR) gene variants with multiple phenotype domains of autism spectrum disorder. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 2011, 3, 101-112

- 49) Damiano CR, Aloï J, Dunlap K, et al. Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and mesolimbic responses to rewards. *Molecular Autism* 2014, 5:7
- 50) Crider A, Thakkar R, Ahmed AO, Pillai A. Dysregulation of estrogen receptor beta (ER β), aromatase (CYP19A1), and ER co-activators in the middle frontal gyrus of autism spectrum disorder subjects. *Molecular Autism* 2014, 5:46
- 51) Baron-Cohen S. Empathizing, systemizing, and the extreme male brain theory of autism. *Prog Brain Res.* 2010, 186, 167-175
- 52) Golan O, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill JJ. Systemising empathy: Teaching adults with Asperger syndrome to recognise complex emotions using interactive multi-media. *Development and Psychopathology* 2006, 18, 589-615
- 53) Golan O, Baron-Cohen S, Wheelwright S. Empathizing and systemizing in males, females and autism. *Clinical Neuropsychiatry* 2005, 2, 338-345
- 54) Baron-Cohen S, Knickmeyer R, Belmonte MK. Sex differences in the brain: Implications for explaining autism. *Science* 2005, 310, 819-823
- 55) Bailey AA, Hurd PL. Finger length ratio (2D: 4D) correlates with physical aggression in men but not in women. *Biological Psychology* 2005, 68, 215-222
- 56) HAND FACTS: News about hands! *2D:4D finger ratio*. Dostupné z: <https://handfacts.wordpress.com/2010/03/12/finger-length-predicts-the-results-of-a-100-meters-athletics-race/> [cit. 2016-06-15].
- 57) Auyeung B, Baron-Cohen S, Ashwin E, Knickmeyer R, Taylor K, Hackett G. Fetal testosterone and autistic traits. *British Journal of Psychology* 2009, 100, 1-22
- 58) Harrington RA. Serotonin hypothesis of autism: implications for selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. *Autism Res.* 2013, 6, 149-168
- 59) Harrington RA, Lee LC, Crum RM, Zimmerman AW, Hertz-Picciotto I. Prenatal SSRI Use and Offspring With Autism Spectrum Disorder or Developmental Delay. *PEDIATRICS* 2014, 133, 1241-1248