

¹Uniwersytet Medyczny w Lublinie,
I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji
Department of Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention
²Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Klinika Neurologii Dziecięcej
Department of Pediatric Neurology, Medical University of Lublin

EWA DWORZAŃSKA², AGATA MAKAREWICZ¹,
RENATA KONCEWICZ², PAULINA HOŁOWICKA-KŁAPEĆ²,
KRYSTYNA MITOSEK-SZEWCZYK²

Zaburzenia Neurologiczne w Autyzmie

„Neurological disorders in autism”

Słowa kluczowe: padaczka, autyzm

Key words: epilepsy, autism

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD) to heterogenna grupa zaburzeń neurorozwojowych, z początkiem we wczesnym dzieciństwie. Według aktualnie obowiązującej, znowelizowanej amerykańskiej klasyfikacji zaburzeń i chorób psychicznych brak już podziału na poszczególne rodzaje zaburzeń autystycznych jak autyzm, autyzm atypowy, Zespół Aspergera, dziecięce zaburzenia dezintegracyjne, Zespół Retta czy inne, nieokreślone całościowe zaburzenia rozwoju. Wprowadzono natomiast jedną, niejednorodną jakościowo grupę zaburzeń spektrum autyzmu, charakteryzującą się różnym poziomem funkcjonowania osób dotkniętych tymi zaburzeniami neurorozwojowymi (trzy poziomy funkcjonowania, w zależności od nasilenia objawów, stopnia samodzielności i wymaganego wsparcia w codziennym życiu). Klasyfikacja DSM 5 [9] wyróżnia dwa zasadnicze obszary diagnostyczne spektrum autyzmu – zaburzenia w obszarze relacji społecznych oraz stereotypowość zachowań i zainteresowań. Jednocześnie zwraca uwagę na fakt możliwego współwystępowania innych zaburzeń, co jest bardzo praktyczne i znaczące klinicznie. W literaturze światowej coraz więcej uwagi poświęca się współwystępowaniu z zaburzeniami ze spectrum autyzmu niepełnosprawności intelektualnej, padaczki, zaburzeń hiperkinetycznych z deficytem uwagi (ADHD), zaburzeń rytmu snu/czuwania, zaburzeń lekowych oraz wielu innych [1].

Badania epidemiologiczne zaburzeń ze spektrum autyzmu podają, że w ciągu ostatnich dekad zatrważająco wzrasta częstość tych zaburzeń na całym świecie, niektórzy badacze są zdania, że może dotyczyć nawet 1 z 68 osób (CDC 2014). Pomimo intensywnych zainteresowań badaczy tematu brak jest jednoznacznie jasnych czynników etiologicznych czy markerów autyzmu. Brak także standardów postępowania leczniczego dla autyzmu. Dotychczasowe doświadczenia kliniczne oraz dane z literatury wskazują na konieczność stałych, kompleksowych oddziaływań terapeutycznych, obejmujących opiekę wielospecjalistyczną (psychiatryczną, neurologiczną, pediatryczną, psychoterapeutyczną, pedagogiczną, neurologopedyczną, terapię integracji sensorycznej i inną).

Trwają intensywne próby wyjaśnienia neurobiologii autyzmu. Szczególnie interesujące wydaje się być połączenie nieprawidłowości neuroanatomicznych, ujawnionych w badaniach MRI mózgu dzieci z nieprawidłowościami rozwoju neuropsychicznego i objawami autystycznymi. Wiele badań wskazuje na zwiększenie objętości mózgu [17,12,7], w warstwie istoty szarej i białej u małych dzieci z autyzmem [22], w porównaniu do ich zdrowo rozwijających się rówieśników. Zmiany te szczególnie dotyczą okolic skroniowych i czołowych mózgu [16, 3]). Zhang [25] w swoich badaniach podjął próbę korelacji zmian morfologicznych mózgu z nietypową organizacją połączeń między poszczególnymi obszarami mózgu [25]). Manifestacją nieprawidłowości funkcjonowania mózgu u małych dzieci, (szczególnie do 3 r.ż., a więc w okresie ujawniania się obrazu autyzmu), są obserwowane zmiany behawioralne, poznawcze, w obszarze rozwoju mowy, komunikacji i interakcji społecznych. Zaburzenia autystyczne według neurobiologów są zaburzeniem połączeń neuronalnych, określanym jako „brain underconnectivity”.

Dotychczas w wielu badaniach podkreślano także nieprawidłowości w obszarze neuroprzekaznictwa mózgowego u osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu, obejmujących system serotonergiczny [14], gabaergiczny, glutaminergiczny [23,24] oraz dopaminergiczny [10], które to układy odpowiadają za wszystkie etapy neurorozwojowe jak neurogeneza, proliferacja, migracja, mielinizacja, pruning, a także warunkują wszystkie funkcje psychiczne i behawioralne, a także rozwój komunikacji, mowy oraz wyższe funkcje psychiczne.

Wydaje się interesujące dokonanie analizy związków pomiędzy objawami autyzmu a możliwymi dysfunkcjami w różnych rejonach mózgu. Wiadomo, że za wyższe funkcje psychiczne odpowiadają ośrodki znajdujące się w różnych płatach kory mózgowej.

Płat skroniowy odpowiada za mowę, zapamiętywanie, pamięć werbalną, rozpoznawanie obiektów, słuch muzyczny i wrażenia dźwiękowe, analizę zapachów. Skutkiem uszkodzenia płatów skroniowych są zaburzenia słuchu, rozumienia mowy i percepcji dźwięków, zaburzenia wybiórczej uwagi na bodźce słuchowe i wzrokowe, problemy w rozpoznawaniu i opisywaniu widzianych obiektów, trudności w rozpoznawaniu twarzy (prozopagnozja). Zaburzenia funkcji w lewej półkuli powodują upośledzenie porządkowania i kategoryzacji informacji werbalnych oraz odpowiadają za trudności w rozumieniu mowy (afazja Wernickego). Natomiast uszkodzenie prawej

półkuli może spowodować słowotok. Za problemy związane z przypominaniem, zaburzeniami zachowań seksualnych i kontroli zachowań agresywnych odpowiadają ośrodki w płacie skroniowym. U osób cierpiących na zaburzenia ze spektrum autyzmu wyraźne są różnego stopnia nieprawidłowości w obszarze mowy. Mają one różny wymiar i jakość, począwszy od całkowitego braku rozumienia mowy, przez mowę wyłącznie echolaliczną i nie służącą funkcji komunikatywnej, przez mowę częściowo komunikatywną, ubogą aż do zbliżonej do prawidłowej mowy czynnej, charakteryzującej się zaburzeniami prozodii, intonacji i słabym pragmatycznym znaczeniem języka. To co typowe w obrazie zaburzeń autystycznych to także często występujące zachowania agresywne i autoagresywne, które są wyrazem dysfunkcji prawego płata skroniowego.

W płacie czołowym znajduje się wiele ośrodków odpowiedzialnych za funkcje psychiczne. Cześć górna odpowiedzialna jest za funkcje poznawcze - pamięć wyuczonych działań ruchowych. W lewym płacie czołowym znajduje się obszar mowy Brocka. Pola czołowe oczu decydują o ruchu gałek ocznych zależnych od naszej woli. Okolice przedczołową odpowiada za orientację, za zdawanie sobie sprawy w danej sytuacji. Podsumowując płat czołowy odpowiada za planowanie i inicjację działania w odpowiedzi na zdarzenia zewnętrzne, ocenę sytuacji, przewidywanie konsekwencji działań, konformizm społeczny, takt, wycucie sytuacji, analizę i kontrolę stanów emocjonalnych jak ekspresja językowa, uczucie błogostanu, frustracja, lęk i napięcie. Lewy płat czołowy odpowiedzialny jest za kojarzenie znaczenia i symbolu słowa, kojarzenie sytuacyjne, pamięć roboczą, pamięć wyuczonych działań ruchowych jak taniec, nawyki, specyficzne schematy zachowań, wyrazy twarzy wolę działania i podejmowania decyzji, relacje czasowe, kontrolę sekwencji zdarzeń. Uszkodzenie płata czołowego powoduje utratę możliwości poruszania częściami ciała, afazję Brocka, niezdolność do planowania wykonania sekwencji ruchów przy wykonywaniu czynności, niezdolność do działań i myślenia spontanicznego, schematyczność myślenia, zapętlenie i uporcezywe nawracanie do jednej myśli, trudności w koncentracji na danym zadaniu, trudności w rozwiązywaniu problemów, niestabilność emocjonalna, zmiany nastroju, zachowania agresywne. Dysfunkcja lewego płata czołowego może skutkować depresją. Nieprawidłowe funkcjonowanie prawego płata czołowego powoduje zadowolenie ale również trudności w rozumieniu kawałów i śmiesznych rysunków, preferencję dla niewybrednego humoru. Zaburzenia z płata czołowego odpowiedzialne są za zmiany osobowości. U osób cierpiących z powodu autyzmu typowe są zatem dysfunkcje okolic czołowych i przedczołowych co przejawia się w prezentowanych objawach: stereotypowości zachowań i zainteresowań, zaburzeniami interakcji społecznych, brakiem rozumienia i odwzajemniania społeczno- emocjonalnego.

Istotną funkcję pełni także płat limbiczny, który odpowiedzialny jest nie tylko za analizę wrażeń węchowych, bólu, ale także za kontrolę negatywnych emocji, skupienie uwagi, pamięć oraz uczenie się. Manifestacją dysfunkcji tej okolicy mózgu u osób ze spektrum autyzmu jest nadpobudliwość, niepokój psychoruchowy, duże zaburzenia uwagi i pamięci, utrata kontroli nad emocjami, a także zaburzenia w obszarze integracji sensorycznej (nadwrażliwość lub niedowrażliwość bólu, dotyku, dźwięków).

Płat ciemieniowy w części górnej odpowiada za czucie dotyku, temperatury, bólu, za umiejscowienie wrażeń czuciowych. Prawa dolna część płata odpowiada z orientacją przestrzenną, układ odniesienia względem swojego ciała konstruowany na podstawie wrażeń wzrokowych. Lewa dolna część płata odpowiada za modelowanie relacji przestrzennych ruchów palców. Część przyśrodkowa odpowiada za celowe ruchy. Płat ciemieniowy pełni rolę w integracji czucia wzroku w jeden percept, w koordynacji i wyobraźni przestrzenno-ruchowej, rozumieniu języka symbolicznego, pojęć abstrakcyjnych i geometrycznych. Osoby z zaburzeniami autystycznymi mają duże trudności w integracji procesów wzrokowo-ruchowych, sprawnością grafomotoryczną, motoryką dużą i małą, a także rozumowaniem symbolicznym, stosowaniem pojęć abstrakcyjnych, co szczególnie ujawnia się w procesie edukacji dzieci z autyzmem.

Płat potyliczny odpowiada za widzenie – analizę koloru, ruchu, kształtu, głębi, skojarzenia wzrokowe, ocenę. Decyduje czy wrażenie jest analizowane i jaki jest jego priorytet. W wyniku uszkodzenia dochodzi do tzw. skotomy (dziury w polach widzenia), trudności w umiejscowieniu widzianych obiektów, halucynacji wzrokowych, niedokładnym widzeniu obiektów, trudności w rozpoznawaniu kolorów, znaków, symboli, słów pisanych, rysunków, ruchu obiektu. Występują trudności z czytaniem i pisaniami. U cierpiących na zaburzenia autystyczne prawdopodobne są także dysfunkcje tych okolic mózgu, co przejawiać się może nie rozróżnianiem bodźców istotnych od artefaktów tła, skupianie się na szczegółach przedmiotów, fiksacje na wrażeniach wzrokowych, stymulacje wzrokowe w zabawach u dzieci, czy trudności w nauce pisania, czytania, rysowania.

Ważną kwestią kliniczną w zaburzeniach ze spektrum autyzmu jest współwystępowanie innych zaburzeń, w tym neurologicznych. Padaczka jest częstym schorzeniem współistniejącym z ASD. Występuje u około 12 % dzieci z ASD, a w okresie dorostania u 26 %. Zidentyfikowano kilka czynników ryzyka padaczki, w tym starszy wiek chorych, niski iloraz inteligencji i zaburzenia adaptacyjne, zaburzenia mowy, regres rozwoju, ciężkie objawy ASD. Niskie IQ jest najlepszym klinicznym prognostykiem wystąpienia padaczki u dzieci z ASD. Ustalenia te mogą pomóc w rokowaniu i obserwacji pacjentów, którzy są narażeni na zwiększone ryzyko padaczki.

Zidentyfikowano kilka korelacji u dzieci z ASD i padaczką tj.: starszy wiek, niższy poziom funkcjonowania poznawczego i adaptacyjnego, gorsze umiejętności językowe, regres rozwoju i bardziej poważne objawy ASD. Stwierdzono, że tylko wiek i zdolności poznawcze były niezależnymi czynnikami rozwoju padaczki.

Średnia częstość występowania padaczki u dzieci w wieku od 2 do 17 lat w badaniach ostatnich lat wynosiła 12,5%. Wskaźnik rozpowszechnienia padaczki dzieci z ASD w wieku dojrzewania do 18 rż stanowił 22% do 38% [19, 4, 15, 18, 13]

Zależność pomiędzy ASD, padaczką i IQ jest złożona. Niektórzy badacze uważają, że występowanie autyzmu i padaczki jest głównie związane z obecnością niesprawności intelektualnej (ID) i jest silne powiązanie IQ [20, 11, 2]. Stwierdzono, że cechy autystyczne wydają się być częścią konstrukcji neuropoznawczej w zaburze-

niach takich jak padaczka. Odkryto również zależności pomiędzy cechami autystycznymi i padaczką u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym. Oprócz IQ, zbadano inne powiązane cechy, takie jak funkcje adaptacyjne i umiejętności językowe .

U osób z ASD odnotowano dwa okresy ze zwiększoną częstością napadów, jeden we wczesnym dzieciństwie i jeden w wieku dojrzewania i późniejszym. Odnotowano również wyższą częstość występowania padaczki u dzieci z ASD w późniejszym wieku. Dotyczyło to zarówno chłopców i dziewcząt z ASD, wykazując niezależność od płci. Sugerowano, że najczęstszą przyczyną współwystępowania ASD i padaczki, jest patologia mózgu powodująca oba zaburzenia. Dzieci z rozpoznanym ASD i padaczką są diagnozowane później, a poza tym prezentują dodatkowo zaburzenia motoryczne, opóźnienia rozwojowe i zaburzenia zachowania, w porównaniu do dzieci tylko z ASD. Osoby z ASD i padaczką mają wyższe wskaźniki śmiertelności. Badaniach genetyczne nad etiologią ASD z padaczką potwierdzają obecność duplikacji 15q11-13 locus lub 15q13 u pacjentów z tymi zaburzeniami., Kilka genów kandydujących znajdują się w tych przedziałach. Ostatnie badania w autyzmie zidentyfikowały de novo różnorodne geny powiązane z padaczką.

Zaburzenia świadomości w napadach padaczkowych mają niekorzystny wpływ na jakość życia pacjentów. Napady padaczkowe mogą prowadzić do dysfunkcji anatomicznych systemów odpowiedzialnych za pobudzenie, specyficzne funkcje poznawcze, upośledzając zarówno poziom i jakość świadomość. Następstwem upośledzenia świadomości mogą być zaburzenia funkcji pamięciowych, poznawczych. Funkcje poznawcze pełnią główną rolę w zachowaniu, komunikacji, zdolnościach językowych, społecznych u dzieci z padaczką.

Oporna na leczenie padaczka z płata skroniowego często jest spowodowana nieprawidłowościami mózgowia jak guzy czy stwardnienie hipokampa. Istnieje wysokie ryzyko nieprawidłowego rozwoju mózgu i obniżenie funkcji intelektualnych u dzieci ze słabą kontrolą napadów padaczkowych.

Włączenie odpowiedniej terapii przeciwnapadowej u pacjentów z ASD daje najlepsze rezultaty w komunikacji werbalnej, poprawia znacząco funkcje uwagi i koncentrację. Należy przy tym rozważyć, że leki przeciwpadaczkowe mogą dawać objawy uboczne jak zmęczenie, senność, nadpobudliwość, zaburzenia koncentracji uwagi, problemy z pamięcią, bóle głowy. Takie objawy uboczne występujące u pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką mają znaczący wpływ na funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne, społeczne, szkolne. Wskazane byłoby określenie, którymi lekami przeciwpadaczkowymi należałoby rozpocząć leczenie i jak długo je stosować.

W podsumowaniu należy podkreślić, że problem diagnozy i leczenia zaburzeń ze spektrum autyzmu jest złożoną kwestią kliniczną. Konieczna jest ścisła współpraca zespołu specjalistów (pediatrów, psychiatrów i neurologów dziecięcych, psychologów, neurologopedów i innych profesjonalistów zajmujących się diagnozą i terapią autyzmu). Tylko poprzez kompleksowe i skoordynowane działania zespołu diagnostyczno- terapeutycznego należy spodziewać się progresu rozwoju osób dotkniętych autyzmem.

PIŚMIENNICTWO

1. [Ardhanareeswaran](#) K. and [Volkmar](#) F. Focus: Autism Spectrum Disorders; Yale J Biol Med. 2015 Mar; 88(1): 3–4.
2. Bolton PF, Carcani-Rathwell I, Hutton J, Goode S, Howlin P, et al. (2011) Epilepsy in autism: features and correlates. The British Journal of Psychiatry 198: 289–294.
3. Calderoni S., Retico A., Biagi L., Tancredi R., Muratori F., Tosetti M. (2012). Female children with autism spectrum disorder: an insight from mass-univariate and pattern classification analyses. Neuroimage 59 1013–1022 10.1016/j.neuroimage.2011.08.070
4. Canitano R (2007) Epilepsy in Autism Spectrum Disorders. Eur Child Adolesc Psychiatry 16: 61–66.
5. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. (2014). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years — autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2010. Surveill Summ. 63 1–21.
6. Courchesne E., Campbell K., Solso S. (2011). Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. Brain Res. 1380 138–145 10.1016/j.brainres.2010.09.101
7. Danielsson S, Gillberg IC, Billstedt E, Gillberg C, Olsson I (2005) Epilepsy in young adults with autism: A prospective population-based follow-up study of 120 individuals diagnosed in childhood. Epilepsia 46: 918–923.
8. DSM 5 –Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition, American Psychiatry Association, Am. Psych. Publ. 2013
9. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D., Cohen RM. Low medial prefrontal dopaminergic activity in autistic children. Lancet 1997;350:638
10. Hara H (2007) Autism and epilepsy: a retrospective follow-up study. Brain Dev 29: 486–490
11. Hazlett H. C., Poe M., Gerig G., Smith R. G., Provenzale J., Ross A., et al. (2005). Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. Arch. Gen. Psychiatry 62 1366–1376 10.1001/archpsyc.62.12.1366
12. Maski KP, Jeste SS, Spence SJ (2011) Common neurological co-morbidities in autism spectrum disorders. Curr Opin Pediatr 23: 609–615.
13. Okado N., Nrita N., Narita M. A biogenic amine-synapse mechanism for mental retardation and developmental disabilities. Brain dev 2001; 23: 11-15
14. Rapin I, Katzman R (1998) Neurobiology of autism. Ann Neurol 43: 7–14.
15. Schumann C. M., Bloss C. S., Barnes C. C., Wideman G. M., Carper R. A., Akshoomoff N., et al. (2010). Longitudinal magnetic resonance imaging study of

- cortical development through early childhood in autism. *J. Neurosci.* 30 4419–4427 10.1523/JNEUROSCI.5714-09.2010
16. Sparks B. F., Friedman S. D., Shaw D. W., Aylward E. H., Echelard D., Artru A. A., et al. (2002). Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology* 59 184–192 10.1212/WNL.59.2.184
 17. Tuchman R, Cuccaro M, Alessandri M (2010) Autism and epilepsy: Historical perspective. *Brain & Development* 32: 709–718.
 18. Viscidi EW, Triche EW, Pescosolido MF, McLean RL, Joseph RM, et al. (2013) Clinical Characteristics of Children with Autism Spectrum Disorder and Co-Occurring Epilepsy. *PLoS ONE* 8(7): e67797. doi:10.1371/journal.pone.0067797
 19. Volkmar FR, Nelson DS (1990) Seizure disorders in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29: 127–129.
 20. Xiao Z., Qiu T., Ke X., Xiao X., Xiao T., Liang F., et al. (2014). Autism spectrum disorder as early neurodevelopmental disorder: evidence from the brain imaging abnormalities in 2-3 years old toddlers. *J. Autism Dev. Disord.* 44 1633–1640 10.1007/s10803-014-2033-x
 21. Yip J, Soghomonian JJ, Blatt GJ. Increased GAD 67 mRNA expression in cerebellar interneurons in autism: implications for Purkinje cell function. *J Neurosci Res.* 2008;86:525-530
 22. Yip J, Soghomonian JJ, Blatt GJ. Decreased GAD 67 mRNA levels in cerebellar Purkinje cells in autism: pathophysiological implications. *Acta Neuropathol* 2007;113:559-668
 23. Zhang K., Sejnowski T. J. (2000). A universal scaling law between gray matter and white matter of cerebral cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97 5621–5626

STRESZCZENIE

Autyzm to heterogenna grupa zaburzeń neurorozwojowych, z początkiem we wczesnym dzieciństwie, charakteryzują się różnym poziomem funkcjonowania. Główne obszary zaburzeń, to relacje społeczne, stereotypowość zachowań i zainteresowań. Wiele badań wskazuje na nieprawidłowości w obszarze neuroprzebiegu mózgowego u osób z autyzmu. W autyzmie istnieje możliwość współwystępowania innych zaburzeń: niesprawność intelektualna, padaczka, zaburzenia hiperkinetyczne z deficytem uwagi, zaburzenia snu, lękowe. Padaczka jest częstym schorzeniem współistniejącym z autyzmem. Zaburzenia te prowadzą do dysfunkcji struktur anatomicznych mózgu, odpowiedzialnych za pobudzenie, specyficzne funkcje poznawcze. Konieczne jest stałe, kompleksowe oddziaływanie wielospecjalistyczne.

ABSTRACT

Autism is a heterogeneous group of neurodevelopmental disorders with onset in early childhood, characterized by different levels of functioning. The main areas of disorders are social relations, stereotypical behavior and interests. Many studies have

shown abnormalities in the brain neurotransmission in people with autism. There is a possibility of coexistence of other disorders: mental retardation, epilepsy, attention deficit hyperkinetic disorder, sleep disturbances, anxiety. Epilepsy is a common comorbidities of autism. These disorders lead to dysfunction of the anatomical structures of the brain that are responsible for stimulating specific cognitive functions. There is a need of the complex multidisciplinary care.

Artykuł zawiera 20259 znaków ze spacjami