



## Zaburzenia ośrodkowej neurotransmisji w przebiegu autyzmu dziecięcego

*CNS neurotransmission disorders in infantile autism*

PIOTR WIERZBIŃSKI<sup>1,4</sup>, TADEUSZ PIETRAS<sup>3,4</sup>, PIOTR GAŁECKI<sup>2</sup>, ANNA SZYMAŃSKA<sup>4</sup>,  
AGNIESZKA KWIATKOWSKA<sup>4</sup>, ANTONI FLORKOWSKI<sup>2</sup>

- Z: 1. Wyższej Szkoły Finansów i Informatyki im. Prof. Janusza Chechlińskiego w Łodzi  
2. Kliniki Psychiatrii i Zaburzeń Nerwicznych z Oddziałem Interwencji Kryzysowych  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
3. Pracowni Gerontologii Kliniki Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
4. Krajowego Towarzystwa Autyzmu, Oddział w Łodzi

### STRESZCZENIE

**Cel.** Autyzm dziecięcy jest ciężkim zaburzeniem rozwoju charakteryzującym się upośledzeniem społecznego funkcjonowania chorych, zaburzeniami językowymi oraz stereotypowymi zachowaniami.

**Poglądy.** Autyzm rozwija się na skutek zaburzeń anatomicznego rozwoju mózgu, którym towarzyszą zaburzenia ośrodkowej neurotransmisji i obecność deficytów neuropsychologicznych. Wykazano, że w autyzmie zaburzona jest zarówno ośrodkowa transmisja serotonergiczna, obwodowy metabolizm serotoniny, jak i zmienione jest powinowactwo receptorów serotoninowych do agonistów i antagonistów. Są również prace podkreślające udział transportera serotoniny w patogenezie autyzmu. U chorych na autyzm zaburzeniu ulega także ośrodkowa transmisja cholinergiczna, co wykazano zarówno w badaniach mózgow, jak i w badaniu wydalania z moczem metabolitów acetylocholino. Zaburzony ośrodkowy metabolizm opioidów wiąże się z agresją i autoagresją, których nasilenie zmniejsza się po podaniu naltreksonu. Również niektóre neuropeptydy biorą udział w patogenezie objawów autyzmu, w tym oksytocyna, sekretyna i wazoaktywny peptyd jelitowy.

**Wnioski.** Złożona etiopatogeneza autyzmu dziecięcego zmusza do poszukiwania nowych metod leczenia. Badanie zmian neurochemicznych w o.u.n. otwiera nadzieję na poznanie działania leków już stosowanych w leczeniu autyzmu, a być może i odkrycie nowych metod farmakoterapii tej choroby.

### SUMMARY

**Objectives.** Infantile autism is a severe developmental disorder characterized by marked social deficits, language impairment, and a restricted range of stereotyped repetitive behaviours.

**Review.** Autism is a consequence of disturbances in the anatomical development of the brain, associated with CNS neurotransmission disorders and neuropsychological deficits. Disorders have been found in autism not only as regards the CNS serotonergic transmission, but also peripheral serotonin metabolism and serotonin receptors affinity to agonists and antagonists. A series of studies have shown elevated serotonin concentrations in the brain, in blood, and urine. In support of this, decreased 5-HT<sub>2</sub> binding has been reported. An association study was performed to elucidate the role of the serotonin transporter gene as a susceptibility factor for autism. Besides, in autistic children the CNS cholinergic transmission is abnormal, as evidenced both by post mortem brain studies and by changed levels of dopamine, acetylcholine and its metabolites in urine samples. The altered CNS metabolism of opioids is associated with aggression and autoaggression – both reduced after administration of naltrexone, an opioid agonist. Moreover, some neuropeptides (including VIP, oxytocine, and secretine) are involved in the pathogenesis of autism.

**Conclusions.** In view of the complex pathogenesis of infantile autism new treatment methods must be sought. It can be hoped that research into neurochemical abnormalities in the CNS will not only will increase our understanding of action of the already existing drugs used in the treatment of autism, but perhaps also contribute to discovering new methods of pharmacotherapy of this condition.

---

**Słowa kluczowe:** autyzm dziecięcy / neurotransmisja

**Key words:** infantile autism / neurotransmission

---

Autyzm – to zaburzenie rozwojowe ośrodkowego układu nerwowego uwarunkowane biologicznie [1, 2]. Autyzm charakteryzuje się zaburzeniem interakcji społecznych, nieprawidłowym funkcjonowaniem komunikacji werbalnej i niewerbalnej oraz stereotypowymi

wzorcami aktywności ruchowej, zainteresowań i aktywności [3, 4]. Zaburzenia koncentracji uwagi występują u 60% osób chorych na autyzm, nadaktywność u 40%, zachowania obsesyjne u 37%. 16% do 86% autystycznych dzieci wykazuje zachowania kompulsywne,

50–89% demonstruje stereotypie wypowiedzi, a 70% stereotypowe manieryzmy [2, 5]. U 17 do 47% dzieci autystycznych stwierdza się stany lękowe, u 9 do 44% chorych wykryć można zaburzenia nastroju i nadmierną drażliwość. Zaburzenia snu stwierdzono u 11% chorych autystycznych, 24–43% miało epizody samookaleczeń, a u 8% stwierdza się tiki [2, 5]. Rozpoznawanie i różnicowanie autyzmu od innych zaburzeń rozwoju umożliwiającą kryteria zawarte w ICD-10 [3, 4].

Autyzm, jako odrębny zespół chorobowy opisał Kanner. Traktował on autyzm jako odrębny od schizofrenii zespół chorobowy. Potem oba zespoły chorobowe były często mylone, głównie ze względu na mylenie pojęć „autyzm” jako zespół chorobowy i „autyzm” jako jeden z osiowych objawów schizofrenii. Autyzm uważano też za zaburzenie emocjonalne, którego źródło tkwi w dysfunkcjonalności rodziny nuklearnej. W chwili obecnej nie można upatrywać genezy autyzmu w zaburzeniu funkcjonowania systemu rodzinnego, co nie oznacza, że nadal terapia rodziny z dzieckiem autystycznym posiada kluczowe znaczenie w rehabilitacji [5].

Przyczyny wielu zaburzeń występujących w autyzmie wiąże się z występowaniem nieprawidłowości w zakresie budowy i funkcjonowania mózgowia [6]. Do czynników etiologicznych tego zaburzenia należy zaliczyć te wszystkie, które mają bezpośredni i pośredni wpływ na rozwój ośrodkowego układu nerwowego [7]. Bierze się pod uwagę przebieg ciąży i porodu, choroby matki w czasie ciąży oraz czynniki genetyczne i narażenie na egzogenne substancje chemiczne. Powyższe czynniki mogą być przyczyną zmian neuroanatomicznych i neurochemicznych, a poprzez to także deficytów neuropsychologicznych [6, 8]. Wśród nieprawidłowości anatomicznych uwagę zwraca nieprawidłowa struktura mózdzku, nieprawidłowości struktury cytoarchitektonicznej kory mózgu oraz zaburzenia struktury płatów czołowych, skroniowych i hipokampa [9, 10]. Zmianom neuroanatomicznym towarzyszą deficyty neuropsychologiczne i zaburzenia w funkcjonowaniu ośrodkowej transmisji synaptycznej [11]. Celem artykułu jest omówienie aktualnej wiedzy na temat zaburzeń ośrodkowej neurotransmisji w autyzmie. Należy jednak zaznaczyć, że zaburzeń w funkcjonowaniu neurotransmisji nie da się omówić oddzielnie od niektórych zagadnień z zakresu patogenezy choroby, zmian neuroanatomicznych, obecności deficytów neuropsychologicznych oraz od zagadnień farmakoterapii.

## ZABURZENIA W ZAKRESIE OŚRODKOWEGO PRZEKAŹNICTWA SEROTONINOWEGO

Związek pomiędzy układem serotonergicznym a autyzmem jest przedmiotem badań od 1961 r., kiedy to we krwi pacjentów autystycznych stwierdzono podwyższone stężenie serotoniny [11, 12]. U ponad 1/3 chorych z zaburzeniami autystycznymi stwierdza się zwiększone stężenie serotoniny w surowicy i w płytkach krwi

[13]. Nasilenie transmisji serotoninowej stwierdzono również w ośrodkowym układzie nerwowym u osób autystycznych [14]. Istnieje kilka hipotez tłumaczących obwodową hiperserotonemię w przebiegu autyzmu i nasilenie transmisji serotoninowej w mózgowiu. Uważa się, że zjawisko to może być związane ze zwiększonym transportem serotoniny do płytek i do komórek nerwowych, wzrostem syntezy serotoniny, ze spadkiem jej katabolizmu oraz ze zmniejszeniem zdolności wiązania transmittera przez receptor 5-HT<sub>2</sub> [15]. Wzrost stężenia serotoniny w płytkach krwi posiada ważne znaczenie, gdyż trombocyty są użytecznym modelem oceny zmian biochemicznych zachodzących w ośrodkowym układzie nerwowym [16]. Trombocyty zatem stały się modelem obiektem badań nad rolą serotoniny w patogenezie autyzmu i innych zaburzeń psychicznych.

Szczególne zainteresowanie w patogenezie autyzmu budzi polimorfizm genu kodującego receptor serotoninowy 5-HT<sub>2A</sub> zlokalizowany na chromosomie 13 [17]. Polimorfizm tego genu może przekładać się na aktywność receptora, a poprzez to na zdolność do wiązania się serotoniny z tym receptorem [17].

Innym genem związanym z metabolizmem serotoniny i patogenezą autyzmu jest gen kodujący białko transportera serotoniny [13, 18]. Uważa się, że zwiększona aktywność transportera serotoniny (białko wychwyty zwrotnego) związana jest ze zwiększonym stężeniem serotoniny w płytkach krwi i neuronach mózgowia [13, 18]. Wykazano również związek pomiędzy polimorfizmem promotora genu kodującego transporter serotoniny a występowaniem autyzmu [19, 20, 21, 22]. Autorzy prac sugerują, że genetyczny związek z autyzmem dotyczy dłuższego wariantu genu zawierającego dodatkowe sekwencje powtarzające się [19, 20]. Warianty krótkie z delecjami fragmentów genu promotora związane są także z zaburzeniami lękowymi i z chorobą afektywną dwubiegunową [23, 24]. Niektórzy autorzy jednak nie potwierdzili związków pomiędzy polimorfizmem w obrębie genu dla transportera serotoniny a występowaniem autyzmu [25, 26]. Zagadnienie wymaga dalszych badań. Być może obserwowane różnice zależą od populacji, w której wykonywano badania.

Pośrednim dowodem znaczenia serotoniny i roli transportera serotoniny w patogenezie autyzmu jest częściowa skuteczność selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI – *serotonin selective reuptake inhibitors*) w leczeniu niektórych objawów choroby, co zauważył zespół kierowany przez Hollandera [27]. Większość chorych leczonych SSRI wykazuje poprawę w zakresie zachowań stereotypowych i agresywnych [28]. Marek i wsp. [28] wykazali również, że jednoczesne stosowanie antagonistów receptorów 5-HT<sub>2</sub>, np. risperidonu, olanzapiny, razem z SSRI, a także leków przeciwdepresyjnych – mirtazapiny i mianseryny wraz z SSRI może być przydatne w leczeniu niektórych objawów autyzmu. Doniesiono także o obecności przeciwciał przeciw receptorom 5-HT<sub>2</sub> dla serotoniny u osób chorych na autyzm. Zjawisko to wiązać się może

ze spadkiem zdolności wiązania serotoniny przez ten receptor i zmianami struktury antygenowej zmienionego białka [29].

Opracowano modele zwierzęce autyzmu. Wyniki z doświadczeń można tylko częściowo odnosić do patologii u człowieka. Kahne i wsp. [30] prowadząc doświadczenia na szczurach w zakresie funkcjonowania układu serotonergicznego podawali zwierzętom 5-metoksytryptaminę w dawce 1 mg/kg od 12 dnia życia płodowego do 20 dnia po urodzeniu. Szczury wykazywały nadwrażliwość słuchową i dotykową oraz zaburzenia metaboliczne w mózgu stwierdzone badaniem PET – objawy często występujące w zespołach psychopatologicznych u dzieci. Kolejne doświadczenie na szczurach, które przeprowadzili Narita i wsp. [31] pokazało, że podanie zwierzętom w dziewiątym dniu rozwoju embrionalnego talidomidu i kwasu walproinowego powoduje wzrost stężenia serotoniny w hipokampie i hiperserotoninię. Narażenie na talidomid i kwas walproinowy w czasie ciąży jest uznanym czynnikiem ryzyka wystąpienia autyzmu [32, 33].

Zaburzenia ośrodkowej transmisji serotoninowej w przebiegu autyzmu potwierdzono także przy pomocy metod obrazowych. Zastosowanie pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) wykazało zaburzenia ośrodkowego metabolizmu serotoniny w tych strukturach mózgowia, w których obserwuje się nieprawidłowości anatomiczne (kora czołowa, płaty skroniowe i mózdzek) [34].

### ZABURZENIA W ZAKRESIE OŚRODKOWEGO PRZEKAŹNICTWA DOPAMINOWEGO

Niektóre zaburzenia funkcjonowania układu dopaminergicznego mogą być związane z takimi objawami autyzmu, jak: stereotypie zachowań, zaburzenia nastroju, napady agresji oraz deficyty w sferze komunikacji interpersonalnej, np. wycofanie się [35]. Doświadczalne podanie nadmiernej ilości agonistów receptorów dla dopaminy wywołuje u zwierząt doświadczalnych stereotypie i zwiększoną aktywność ruchową – objawy obserwowane w przebiegu autyzmu u ludzi. Badania nad rolą dopaminy w patogenezie autyzmu obejmują m.in. pomiary stężenia kwasu homowalilowego (HVA – *homovanilic acid*) w płynie mózgowo-rdzeniowym [35]. U części chorych stwierdza się podwyższone stężenie HVA w płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu z grupą kontrolną [35]. Narita i wsp. [36] wykazali, że podanie szczurom talidomidu i kwasu walproinowego w dziewiątym dniu życia płodowego powoduje wzrost stężenia dopaminy w korze czołowej zwierząt. Tłumaczy to, być może, uszkadzający wpływ tych teratogenów na funkcjonowanie neuronów dopaminowych, co może mieć oczywisty związek z patogenezą autyzmu. Opublikowano również prace nie stwierdzające różnic w stężeniu dopaminy i jej metabolitów w surowicy pomiędzy grupą osób chorych na autyzm

a zdrowych [37]. Wykazano również, że w korze przedczołowej osób chorych na autyzm aktywność synaps dopaminowych jest mniejsza, niż u osób zdrowych [38]. Zaobserwowane zjawisko występuje również w schizofrenii i wiązane jest z patogenezą objawów negatywnych tej choroby [38].

W przeciwieństwie do dopaminy, nie znaleziono istotnych różnic w stężeniu adrenaliny, noradrenaliny i ich metabolitów w surowicy i w ośrodkowym układzie nerwowym pomiędzy osobami zdrowymi a chorymi [39]. Ukazały się jednak prace sugerujące różnicę w stężeniu adrenaliny i noradrenaliny w płytkach krwi, w których stężenie obu mediatorów było niższe w porównaniu ze stężeniem w grupie kontrolnej [40].

### ZABURZENIA W ZAKRESIE PRZEKAŹNICTWA CHOLINERGICZNEGO

Przeżytność cholinergiczną budzi zrozumiałe zainteresowanie psychiatrów ze względu na udział acetylocholino w neurofizjologicznych uwarunkowaniach procesów poznawczych. Perry i wsp. [41, 42] dokonywali pomiarów aktywności acetylocholinoesterazy i acetylocholinotransferazy w mózgach dorosłych osób ze stwierdzonym autyzmem, upośledzeniem umysłowym bez towarzyszących zaburzeń funkcjonowania relacji społecznych i u osób zdrowych. Autorzy nie stwierdzili istotnych różnic w aktywności enzymów między pacjentami autystycznymi a porównywanymi grupami kontrolnymi. Nie stwierdzili również różnic w aktywności receptora M2 w różnych obszarach mózgowia i w powinowactwie alfa-bungarotoksyny do tegoż receptora [41, 42]. Powinowactwo receptora M1 do agonisty było o 30% niższe u pacjentów z zaburzeniem autystycznym niż w grupach kontrolnych [41, 42]. Dotyczyło ono głównie obszarów kory ciemieniowej. Receptory nikotynowe w obrębie kory czołowej i ciemieniowej wiązały o 65 do 73% mniej epibatydyny u chorych autystycznych niż w grupie kontrolnej [41, 42]. W obrębie spoidła przedniego oraz podstawy mózgu nie stwierdzono natomiast istotnych różnic. Badania immunochemiczne wykazały mniejszą ekspresję białek receptorów nikotynowych alfa-4 i beta- w płacie ciemieniowym. U osób z upośledzeniem umysłowym bez autyzmu nie wykazano zmniejszonej ekspresji receptora M1, stwierdzono natomiast zmniejszoną zdolność wiązania epibatydyny [41]. Lee i wsp. [43] badali mózdzki 8 osób zmarłych chorych na autyzm, 11 z innymi chorobami psychicznymi i 10 bez zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania. Autorzy stwierdzili, że powinowactwo alfa-bungarotoksyny do receptorów nikotynowych alfa-3 i beta-2 było o 40–50% mniejsze w komórkach Purkiniego u osób autystycznych, niż w dwóch pozostałych grupach [43]. Powinowactwo alfa-bungarotoksyny do nikotynowych receptorów alfa-7 było, z kolei, trzykrotnie większe u osób chorych na autyzm [43]. Nie stwierdzono natomiast różnic

w powinowactwie do receptorów muskarynowych M1 i M2 pomiędzy badanymi grupami pacjentów [43].

### **NIEPRAWIDŁOWOŚCI W ZAKRESIE PRZEKAŹNICTWA GABAERGICZNEGO I GLUTAMATERGICZNEGO**

Neurony gabaergiczne występują w korze przeważnie jako interneurony. Biorą one udział w przekazywaniu informacji o życiu emocjonalnym z układu limbicznego do kory mózgu [44]. Dhossche i wsp. [44] wykazali, że stężenie GABA (kwasu gamma-aminomasłowego) w surowicy jest wyższe u młodych osób z autyzmem, niż w grupie kontrolnej. Stężenie to osiąga szczyt w okresie dojrzewania i maleje wraz z wiekiem [44]. Menold i wsp. [45] wykazali, że zmienność nukleotydów w obrębie genu kodującego podjednostkę receptora GABA-A w obrębie chromosomu 15q11-13 jest uznanym czynnikiem ryzyka wystąpienia autyzmu. Sprzężenie to potwierdzili ostatnio Nurmi i wsp. [46].

Kwas glutaminowy jest neuroprzebieżnikiem pobudzającym i występuje w mózgu w największych ilościach spośród wszystkich mediatorów [47]. Kwas glutaminowy pełni istotną rolę w procesach plastyczności zachowania, uczenia się i pamięci. Neurony glutamatergiczne odpowiedzialne są m.in. za tworzenie w hipokampie śladów pamięciowych oraz za motywacyjne aspekty zachowania się [47]. Moreno-Fuenmayor i wsp. [47] stwierdzili, że w surowicy osób chorych na autyzm stężenie kwasu glutaminowego, asparaginowego i tauryny jest istotnie wyższe, niż w grupie kontrolnej. Nie wiadomo jednak, czy zwiększonemu stężeniu w surowicy towarzyszy równolegle zwiększone stężenie w mózgu, stąd znaczenie tej obserwacji jest trudne do interpretacji.

### **UDZIAŁ NEUROPEPTYDÓW W PATOGENEZIE AUTYZMU**

Szczególne zainteresowanie budzi związek pomiędzy stężeniem endogennych opioidów a patogenezą autyzmu [48, 49]. U chorych autystycznych stwierdza się obniżony poziom H-endorfin w porównaniu z dziećmi chorymi na schizofrenię i grupą kontrolną. Dzieci autystyczne z wysokim stężeniem endorfin w płynie mózgowo-rdzeniowym są mniej wrażliwe na ból [50, 51]. Mniejsze stężenie beta-endorfin u autystycznych pacjentów wiąże się ze zwiększeniem częstości epizodów samookaleceń i samouszkodzeń [50, 51]. Znaczenie peptydów opioidowych w etiologii zaburzeń autystycznych potwierdzają próby stosowania naltreksonu, silnego antagonisty receptorów opioidowych (głównie receptora  $\mu$ ). Stosowanie naltreksonu redukuje nadmierną aktywność ruchową i korzystnie oddziałuje na zaburzenia w komunikacji społecznej [52]. Doniesienia te potwierdziły kontrolowane badania kliniczne w podwój-

nie ślepej próbie [52]. Naltrekson stanowi potencjalnie cenny lek wspomagający terapię behawioralną osób autystycznych z tendencją do autoagresji i samookaleczenia się [52].

Kolejnym neuropeptydem odgrywającym ważną rolę w patogenecie autyzmu jest wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP – *vasoactive intestinal peptide*). VIP jest regulatorem rozwoju mózgu, neuropeptydem i neuro-modulatorem, a jego ośrodkowe działanie ściśle wiąże się z innymi peptydami – glukagonem i sekretyną [53]. VIP jest obecny w korze nowej oraz w podkorowej substancji szarej i białej. Receptory dla VIP są szeroko rozpowszechnione w ośrodkowym układzie nerwowym [53]. VIP pełni regulacyjną rolę w czasie wzrostu embrionalnego układu nerwowego oraz bierze udział w neurogenezie i astrocytogenezie [53]. Zablokowanie u myszy działania VIP we wczesnym stadium życia płodowego prowadzi do mikrocefalii oraz innych zaburzeń rozwoju mózgu. Biosynteza VIP zachodzi w neuronach pod wpływem cytokin produkowanych przez astrocyty [53]. Wpływ na jego powstawanie mają też glukokortykoidy [54]. Zaburzenia snu występujące w autyzmie oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego w tej chorobie są związane prawdopodobnie z VIP [54]. Stężenie we krwi VIP u dzieci z zaburzeniem autystycznym jest istotnie wyższe w porównaniu ze stężeniem w grupie kontrolnej [53].

Od 1996 r. prowadzone są próby nad zastosowaniem sekretyny w leczeniu autyzmu [55]. W 2003 r. ukazały się jednak badania podważające sens stosowania sekretyny u dzieci z autyzmem [56, 57].

Prowadzone są także prace nad rolą neurotrofin w patogenecie autyzmu. Neurotrofiny są to peptydy stymulujące wzrost i różnicowanie się neurocytów i komórek pokrewnych. Należą tu peptydy powstałe ze składowania białek kodowanych przez gen dla kalcytoniny, czynnik wzrostu nerwów (NGF), neurotrofina 3 (NT3) oraz neurotrofina 4/5 (NT4/5). Neurotrofiny są istotnym czynnikiem wzrostu dla neuronów układów serotoniner-gicznego i peptydenergicznego [58]. Stężenie NT4/5 w próbkach krwi pacjentów, u których w późniejszym okresie rozwinął się autyzm lub wystąpiło upośledzenie umysłowe było wyższe niż stężenie w grupie kontrolnej [53]. Podwyższone stężenie neurotrofin sugeruje zwiększoną ekspresję genów dla tych peptydów w okresie rozwoju płodowego i pośredni zaburzony rozwój ośrodkowego układu nerwowego.

Szczególne zainteresowanie budzi udział oksytocyny w etiologii zaburzeń funkcjonowania społecznego i empatii u osób autystycznych [59]. Modahl i wsp. [59] analizowali stężenie oksytocyny w surowicy 29 chorych na autyzm i 30 zdrowych osób. Stwierdzili mniejsze stężenie oksytocyny u osób autystycznych, niż u osób zdrowych. Hollander i wsp. [60] podawali dożylnie oksytocynę w podwójnie ślepej próbie 15 osobom z autyzmem i z zespołem Aspergera. Autorzy wykazali, że dożylnie podanie oksytocyny zmniejsza nasilenie stereotypii ruchowych [60].

## FUNKCJONOWANIE OSI PRZYSADKOWO-PODWZGÓRZOWEJ

Rola, jaką odgrywa oś podwzgórzowo-przysadkowa w patogenezie autyzmu, jest mało poznana. Curin i wsp. [61] dokonali pomiaru stężenia hormonów zależnych od regulacji podwzgórzowo-przysadkowej u 36 osób z zaburzeniem autystycznym. Pacjenci z autyzmem mieli znacząco niższe stężenie kortyzolu w osoczu w porównaniu z grupą kontrolną oraz istotnie statystycznie większe stężenie hormonu adrenokortykotropowego. Stężenie prolaktyny u autystycznych pacjentów, u których stwierdzono także padaczkę, było wyższe niż w grupie kontrolnej [61]. Wykryto również u osób autystycznych zaburzenia w okołodobowym rytmie wydzielania hormonów z przysadki i szyszynki przede wszystkim melatoniny oraz prolaktyny i TSH [62, 63]. Udział roli przysadka-podwzgórze i regulacji hormonalnej w patogenezie autyzmu wymaga dalszych badań.

## ZAKOŃCZENIE

Złożony obraz etiopatogenetyczny autyzmu dziecięcego jest ciągle przedmiotem badań. Leczenie dzieci z tym zaburzeniem obejmuje nie tylko terapię samych pacjentów, ale także ich rodziny. Zmusza to do ciągłego poszukiwania nowych metod leczniczych. Dokładne poznanie zaburzeń neurochemicznych w ośrodkowym układzie nerwowym pozwoli na stosowanie wielu leków już istniejących w leczeniu autyzmu, a być może, przyczyni się do odkrycia nowych metod farmakologicznych leczenia tej ciężkiej choroby. Wyznaczy też dalsze drogi poszukiwań naukowych, które mogą przyczynić się do lepszej rehabilitacji chorych i poprawy funkcjonowania pacjentów autystycznych w ich środowisku mikrospołecznym.

## PIŚMIENNICTWO

1. Croen LA, Grether JK, Selvin S. *J Autism Dev Disord* 2002; 32: 217–24.
2. Wierzbński P, Kwiatkowska A, Pietras T. *Neurorozwojowa teoria powstania autyzmu*. *Post Psychiatr Neurol* 2003; 12: 347–55.
3. *Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne*. Kraków, Warszawa: Uniw Wyd Med „Vesalius”, IPiN; 1997.
4. *Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Badawcze kryteria diagnostyczne*. Kraków, Warszawa: Uniw Wyd Med „Vesalius”, IPiN; 1998.
5. Bobkiewicz-Lewartowska L. *Autyzm dziecięcy. Zagadnienia diagnozy i terapii*. Kraków: Oficyna Wyd „Impuls”; 2002.
6. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, Chisum HJ, Moses P, Pierce K, Lord C, Lincoln AJ, Pizzo S, Schreibman L, Haas RH, Akshoomoff NA, Courchesne RY. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology* 2001; 57: 245–54.
7. Levitt JG, Blanton RE, Smalley S, Thompson PM, Guthrie D, McCracken JT, Sadoun T, Heinichen L, Toga AW. Cortical sulcal maps in autism. *Cereb Cortex* 2003; 13: 728–35.
8. Rutherford MD, Baron-Cohen S, Wheelwright S. Reading the mind in the voice: a study with normal adults and adults with Asperger syndrome and high functioning autism. *J Autism Dev Disord* 2002; 32: 189–94.
9. Bauman ML, Kemper TL. The neuropathology of the autism spectrum disorders: what have we learned? *Novartis Found Symp* 2003; 251: 112–22.
10. Tsatsanis KD, Rourke BP, Klin A, Volkmar FR, Cicchetti D, Schultz RT. Reduced thalamic volume in high-functioning individuals with autism. *Biol Psychiatry* 2003; 15: 121–9.
11. Rourke BP, Ahmad SA, Collins DW, Hayman-Abello BA, Hayman-Abello SE, Warriner EM. Child clinical/pediatric neuropsychology: some recent advances. *Annu Rev Psychol* 2002; 53: 309–39.
12. Boullin DJ, Coleman M, O'Brien RA. Abnormalities in platelet 5-hydroxytryptamine efflux in patients with infantile autism. *Nature* 1970; 226: 371–2.
13. Anderson GM, Gutknecht L, Cohen DJ, Brailly-Tabard S, Cohen JH, Ferrari P, Roubertoux PL, Tordjman S. Serotonin transporter promoter variants in autism: functional effects and relationship to platelet hyperserotonemia. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 831–6.
14. Okado N, Narita M, Narita N. A biogenic amine-synapse mechanism for mental retardation and developmental disabilities. *Brain Dev* 2001; 23 (supl 1): S11–5.
15. Cook EH, Leventhal BL. The serotonin system in autism. *Curr Opin Pediatr* 1996; 8: 348–54.
16. Ben-Shachar D. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: a possible linkage to dopamine. *J Neurochem* 2002; 83: 1241–51.
17. Veenstra-VanderWeele J, Kim SJ, Lord C, Courchesne R, Akshoomoff N, Leventhal BL, Courchesne E, Cook EH Jr. Transmission disequilibrium studies of the serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene (HTR2A) in autism. *Am J Med Genet* 2002; 114: 277–83.
18. Persico AM, Pascucci T, Puglisi-Allegra S, Militerni R, Bravaccio C, Schneider C, Melmed R, Trillo S, Montecchi F, Palermo M, Rabinowitz D, Reichelt KL, Conciatori M, Marino R, Keller F. Serotonin transporter gene promoter variants do not explain the hyperserotonemia in autistic children. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 795–800.
19. Cook EH Jr, Courchesne R, Lord C, Cox NJ, Yan S, Lincoln A, Haas R, Courchesne E, Leventhal BL. Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 247–50.
20. Klauck SM, Poustka F, Benner A, Lesch KP, Poustka A. Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism? *Hum Mol Gene* 1997; 6: 2233–8.
21. Yirmiya N, Pilowsky T, Nemanov L, Arbelle S, Feinsilver T, Fried I, Ebstein RP. Evidence for an association with the serotonin transporter promoter region polymorphism and autism. *Am J Med Genet* 2001; 8 (105): 381–6.
22. Kim SJ, Cox N, Courchesne R, Lord C, Corsello C, Akshoomoff N, Guter S, Leventhal BL, Courchesne E, Cook EH Jr. Transmission disequilibrium mapping at the serotonin transporter gene (SLC6A4) region in autistic disorder. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 278–88.
23. Collier DA, Stober G, Li T, Heils A, Catalano M, Di Bella D, Arranz MJ, Murray RM, Vallada HP, Bengel D, Muller CR, Roberts GW, Smeraldi E, Kirov G, Sham P, Lesch KP.

- A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 453–60.
24. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527–31.
  25. Maestrini E, Lai C, Marlow A, Matthews N, Wallace S, Bailey A, Cook EH, Weeks DE, Monaco AP. Serotonin transporter (5-HTT) and gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta3 (GABRB3) gene polymorphisms are not associated with autism in the IMGSA families. The International Molecular Genetic Study of Autism Consortium. *Am J Med Genet* 1999; 88: 492–6.
  26. Zhong N, Ye L, Ju W, Brown WT, Tsiouris J, Cohen I. 5-HTTLPR variants not associated with autistic spectrum disorders. *Neurogenetics* 1999; 2: 129–31.
  27. Hollander E, DeCaria CM, Finkell JN, Begaz T, Wong CM, Cartwright C. A randomized double-blind fluvoxamine/placebo crossover trial in pathologic gambling. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 813–7.
  28. Marek GJ, Carpenter LL, McDougle CJ, Price LH. Synergistic action of 5-HT2A antagonists and selective serotonin reuptake inhibitors in neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 402–12.
  29. Cook EH, Arora RC, Anderson GM, Berry-Kravis EM, Yan SY, Yeoh SY, Yeoh HC, Sklena PJ, Charak DA, Leventhal BL. Platelet serotonin studies in hyperserotonemic relatives of children with autistic disorder. *Life Sci* 1993; 52: 2005–15.
  30. Kahne D, Tudorica A, Borella A, Shapiro L, Johnstone F, Huang W, Whitaker-Azmitia PM. Behavioral and resonance spectroscopic studies in the rat hyperserotonemic model in autism. *Physiol Behav* 2002; 75: 403–10.
  31. Narita N, Kato M, Tazoe M, Miyazaki K, Narita M, Okado N. Increase monoamine concentration in the brain and blood of fetal thalidomide and valproic acid exposed rat: putative animal models for autism. *Pediatr Res* 2002; 56: 576–9.
  32. Stromland K, Sjogreen L, Miller M, Gillberg C, Wentz E, Johansson M, Nysten O, Danielsson A, Jacobsson C, Andersson J, Fernell E. Mobius sequence a Swedish multidiscipline study. *Europ J Paediatr Neurol* 2002; 6: 35–45.
  33. Williams G, King J, Cunningham M, Stephan M, Kerr B, Hersh JH. Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 202–6.
  34. Rumsey JM, Ernst M. Functional neuroimaging of autistic disorders. *Ment Retard Dev Disab Res Rev* 2000; 3: 171–9.
  35. Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol* 2002; 67: 53–83.
  36. Narita N, Kato M, Tazoe M, Miyazaki K, Narita M, Okado N. Increased monoamine concentration in the brain and blood of fetal thalidomide – and valproic acid-exposed rat: putative animal models for autism. *Pediatr Res* 2002; 52: 576–9.
  37. Minderaa RB, Anderson GM, Volkmar FR, Akkerhuis GW, Cohen DJ. Neurochemical study of dopamine functioning in autistic and normal subjects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28: 190–4.
  38. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D, Cohen RM. Low medial prefrontal dopaminergic activity in autistic children. *Lancet* 1997; 350: 638.
  39. Minderaa RB, Anderson GM, Volkmar FR, Akkerhuis GW, Cohen DJ. Noradrenergic and adrenergic functioning in autism. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 237–41.
  40. Launay JM, Bursztejn C, Ferrari P, Dreux C, Braconnier A, Zarifian E, Lancrenon S, Fermanian J. Catecholamines metabolism in infantile autism: a controlled study of 22 autistic children. *J Autism Dev Disord* 1987; 17: 333–47.
  41. Perry EK, Lee ML, Martin-Ruiz CM, Court JA, Volsen SG, Merrit J, Folly E, Iversen PE, Bauman ML, Perry RH, Wenk GL. Cholinergic activity in autism: abnormalities in the cerebral cortex and basal forebrain. *Am J Psychiatry* 2001; 7: 1058–66.
  42. Perry EK, Perry RH. Neurochemistry of consciousness: cholinergic pathologies in the human brain. *Prog Brain Res* 2004; 145: 287–99.
  43. Lee M, Martin-Ruiz C, Graham A, Court J, Jaros E, Perry R, Iversen P, Bauman M, Perry E. Nicotinic receptor abnormalities in the cerebellar cortex in autism. *Brain* 2002; 125: 1483–95.
  44. Dhossche D, Applegate H, Abraham A, Maertens P, Bland L, Bencsath A, Martinez J. Elevated plasma gamma-aminobutyric acid (GABA) levels in autistic youngsters: stimulus for a GABA hypothesis of autism. *Med Sci Monit* 2002; 8: 1–6.
  45. Menold MM, Shao Y, Wolpert CM, Donnelly SL, Raiford KL, Martin ER, Ravan SA, Abramson RK, Wright HH, DeLong GR, Cuccaro ML, Pericak-Vance MA, Gilbert JR. Association analysis of chromosome 15 GABA-A receptor subunit genes in autistic disorder. *J Neurogenet* 2001; 15: 245–59.
  46. Nurmi EL, Dowd M, Tadevosyan-Leyfer O, Haines JL, Folstein SE, Sutcliffe JS. Exploratory subsetting of autism families based on savant skills improves evidence of genetic linkage to 15q11-q13. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 856–63.
  47. Moreno-Fuenmayor H, Borjas L, Arrieta A, Valera V, Socorro-Candanoza L. Plasma excitatory amino acids in autism. *Invest Clin* 1996; 37: 113–28.
  48. Sher L. Autistic disorder and the endogenous opioid system. *Med Hypotheses* 1997; 48: 413–4.
  49. Berney TP. Autism an evolving concept. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 20–5.
  50. Gillberg C. Endogenous opioids and opiate antagonists in autism: brief review of empirical findings and implications for clinicians. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 239–45.
  51. Van Ree JM, Niesink RJ, Van Wolfswinkel L, Ramsey NF, Kornet MM, Van Furth WR, Vanderschuren LJ, Gerrits MA, Van den Berg CL. Endogenous opioids and reward. *Eur J Pharmacol* 2000; 405: 89–101.
  52. Williams PG, Allard A, Sears L, Dalrymple N, Bloom AS. Brief report: case reports on naltrexone use in children with autism: controlled observations regarding benefits and practical issues of medication management. *J Autism Dev Disord* 2001; 31: 103–8.
  53. Nelson K, Grether J, Croen L, Dambrosia J, Dickens B, Jelliffe L, Hansen R, Phillips T. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism and mental retardation. *Ann Neurol* 2001; 49: 597–606.
  54. Lam KSL, Srivastava G, Tam S-P. Divergent effects of glucocorticoid on the gene expression of vasoactive intestinal peptide in the rat cerebral cortex and pituitary. *Neuroendocrinology* 1992; 56: 323–7.
  55. Rimland B. The autism-secretin connection. *Autism Res Rev Intern* 1998; 12: 3.
  56. Coplan J, Souders MC, Mulberg AE, Belchic JK, Wray J, Jawad AF, Gallagher PR, Mitchell R, Gerdes M, Levy SE. Children with autistic spectrum disorders. II: Parents are unable to distinguish secretin from placebo under double-blind conditions. *Arch Dis Child* 2003; 88: 737–9.

57. Levy SE, Souders MC, Wray J, Jawad AF, Gallagher PR, Coplan J, Belchic JK, Gerdes M, Mitchell R, Mulberg AE. Children with autistic spectrum disorders. I: Comparison of placebo and single dose of human synthetic secretin. *Arch Dis Child* 2003; 88: 731–6.
58. Mossner R, Daniel S, Albert D. Serotonin transporter function is modulated by brain-derived neurotrophic factor (BDNF) but not nerve growth factor (NGF). *Neurochem Int* 2000; 36: 197–202.
59. Modahl C, Green L, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, Levin H. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 270–7.
60. Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria CM, Aronowitz BR, Mosovich S. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 193–8.
61. Curin JM, Terzic J, Petkovic ZB, Zekan L, Terzic IM, Susnjara IM. Lower cortisol and higher ACTH levels in individuals in autism. *J Autism Dev Disord* 2003; 33: 443–8.
62. Hashimoto T, Aihara R, Tayama M, Miyazaki M, Shirakawa Y, Kuroda Y. Reduced thyroid-stimulating hormone response to thyrotropin-releasing hormone in autistic boys. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 313–9.
63. Nir I, Meir D, Zilber N, Knobler H, Hadjez J, Lerner Y. Brief report: circadian melatonin, thyroid-stimulating hormone, prolactin, and cortisol levels in serum of young adults with autism. *J Autism Dev Disord* 1995; 25: 641–54.

*Adres: Dr Piotr Wierzbński, Wyższa Szkoła Finansów i Informatyki im. Prof. Janusza Chechlińskiego,  
ul. Św. Jerzego 10/12, 91-072 Łódź, tel./fax: (42) 6310460*