



## Neurorozwojowa teoria powstawania autyzmu

### *Neurodevelopmental theory of childhood autism*

PIOTR WIERZBIŃSKI<sup>1,3</sup>, AGNIESZKA KWIATKOWSKA<sup>1,3</sup>,  
TADEUSZ PIETRAS<sup>2,3</sup>

- Z: 1. Wyższej Szkoły Finansów i Informatyki im. Prof. Janusza Chechlińskiego w Łodzi  
2. Pracowni Geriatrii Kliniki Pneumonologii i Alergologii Akademii Medycznej w Łodzi  
3. Oddziału Łódzkiego Krajowego Towarzystwa Autyzmu

**STRESZCZENIE.** *Cel* – Przedstawienie argumentów uzasadniających pogląd, iż autyzm jest pierwotnie zaburzeniem rozwoju ośrodkowego układu nerwowego powodującym nieprawidłowości komunikacji dziecka z innymi ludźmi, stereotypowe zachowania i inne nieprawidłowości funkcjonowania ujawniające się przed trzecim rokiem życia. *Poglądy* – W patogenezie autyzmu ważną rolę odgrywają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe zaburzające rozwój płodu. Autyzm powstaje w wyniku działania na rozwijający się płód czynników chemicznych (np. talidomidu, czy wysokiego poziomu testosteronu) lub infekcji wirusowych (wirus różyczki, wirus odry, cytomegalowirus). W pracy przedstawiono także szeroko geny biorące udział w patogenezie autyzmu i związane z nimi loci chromosomowe.

**SUMMARY.** *Aims* – To present arguments justifying the view that autism is a primary disorder of the CNS development resulting in an impairment of the child's interpersonal communication, restricted and stereotyped patterns of interests and activities, and the onset of other developmental abnormalities by the age of 3. *Review* – Both genetic and environmental factors contribute to the pathogenesis of a wide variety of neurodevelopmental disorders, including autism. It has been suggested that autism may result from the developing foetus exposure to chemical substances (such as thalidomide or high levels of testosterone) or viral infection (with e.g. rubeola, mumps and cytomegalovirus). In the paper also genes involved in the pathogenesis of autism as well as relevant chromosomal loci are discussed.

---

**Słowa kluczowe:** autyzm / geny / czynniki prenatalne / koncepcja neurorozwojowa autyzmu

**Key words:** childhood autism / genes / prenatal factors / neurodevelopmental theory of autism

---

### KLASYFIKACJA AUTYZMU

Autyzm jest zaburzeniem rozwojowym prawdopodobnie zdeterminowanym biologicznie, pojawiającym się przed 36 miesiącem życia [Croen i wsp. 2002]. Częstość tego zaburzenia określa się na 16/10000 w granicach od 9,1 do 28,8/10000 [Croen i wsp. 2002a, 2002b, Taylor i wsp. 2002]. Croen i wsp. [2002a, 2002b] jednoznacznie ustalili demograficzne czynniki ryzyka rozwoju autyzmu, omówione w dalszej części artykułu [Bobkovicz-Lewartowska 2000].

Autyzm rozpoznaje się na podstawie kryteriów nozologicznych, do których należą zaburzenia zachowania pod postacią nieprawidłowości w zakresie interakcji społecznych, komunikacji werbalnej i niewerbalnej oraz stereotypowe wzorce aktywności ruchowej i stereotypowe zachowania [Klasyfikacja 1997].

Różnicowanie autyzmu od innych zaburzeń rozwoju umożliwiają kryteria zawarte w DSM-IV i ICD-10 [Klasyfikacja 1997]. W klasyfikacji DSM-IV kategoria zaburzenie autystyczne występuje obok głębokiego zaburzenia rozwoju, zaburzenia Retta, dziecięcego

zaburzenia dezintegracyjnego oraz zaburzenia Aspergera. Wszystkie wspomniane wyżej zespoły chorobowe zaliczane są zgodnie z DSM-IV do głębokich zaburzeń rozwoju. Zaliczenie autyzmu do kategorii głębokiego zaburzenia rozwoju wiązało się z zaprzestaniem klasyfikowania go jako psychozy.

W klasyfikacji ICD-10 [1997] do głębokich<sup>1</sup> zaburzeń rozwoju (F84) obok autyzmu dziecięcego zalicza się: autyzm atypowy (atypowy w zakresie czasu wystąpienia, w zakresie symptomatyki lub obu tych cech naraz), zespół Retta, inne dziecięce zaburzenie dezintegracyjne, zaburzenie hiperkinetyczne z towarzyszącym upośledzeniem umysłowym i ruchami stereotypowymi, zespół Aspergera, inne lub nieokreślone całościowe zaburzenia rozwojowe. Kryteria diagnostyczne autyzmu przedstawione w DSM-IV pozwalają na jego trafne i rzetelne rozpoznanie. Dużą trudność sprawia różnicowanie autyzmu z innymi głębokimi zaburzeniami rozwoju i przede wszystkim różnymi postaciami upośledzenia umysłowego, które często współlistnieją z autyzmem [Bolte i wsp. 2002]. Równie istotne jest postawienie granicy między autyzmem a schizofrenią zaczynającą się w wieku dziecięcym [Bolte i wsp. 2002]. Od czasu Kanner (1943) traktowano autyzm jako dziecięcą postać schizofrenii. Zmiana tego punktu widzenia nastąpiła dopiero w latach siedemdziesiątych [Bobkiewicz-Lewartowska 2002]. Upośledzenie umysłowe, które często występuje u osób dotkniętych autyzmem, rzadko towarzyszy schizofrenii (co nie wyklucza występowania w schizofrenii znacznych deficytów neuropsychologicznych) [Bolte i wsp. 2002]. Schizofrenia często występuje rodzinnie, natomiast krewni dzieci autystycznych rzadko chorują na schizofrenię [Bolte i wsp. 2002].

Dzieci z zaburzeniami autystycznymi cechuje złożony wzorzec zachowań. Etiologia wielu nieprawidłowości wiąże się z występowaniem różnych deficytów w obrębie budowy i funkcjonowania mózgowia [Courchesne

i wsp. 2001]. Do przyczyn zalicza się wiele czynników mających wpływ na rozwój układu nerwowego. Bada się więc przebieg ciąży, choroby matki, które pojawiły się w czasie ciąży oraz przebieg porodu. Szczególną uwagę zwraca się na czynniki genetyczne, których rola wydaje się ogromna. Bada się molekularne podstawy zaburzeń autystycznych zwracając uwagę na rodzinne występowanie tego schorzenia. Nie należy także zapominać o czynnikach organicznych, które są przyczyną dysfunkcji neuroanatomicznych i neurochemicznych, a wtórnie neuropsychologicznych [Courchesne i wsp. 2001, Rutherford i wsp. 2002]. Nasza praca stanowi próbę przybliżenia wiedzy na temat neurorozwojowych uwarunkowań rozwoju autyzmu. Z braku miejsca pominęliśmy omówienie zmian anatomicznych mózgu i deficytów neuropsychologicznych obserwowanych u osób z autyzmem. Są one dowodem potwierdzającym neurorozwojowe pochodzenie zaburzeń z kręgu autyzmu.

## POSZUKIWANIE PRZYCZYN WŚRÓD W OKRESIE PRE- I PERINATALNYM

W latach pięćdziesiątych i na początku sześćdziesiątych w problematyce przyczyn autyzmu dominowały teorie wywodzące się z psychoanalizy. Podkreślały one rolę czynników psychogennych [Bobkiewicz-Lewartowska 2002]. Koncepcje te poddano krytyce z powodu braku wystarczających dowodów potwierdzających ich słuszność.

Do demograficznych czynników rozwoju autyzmu należą: płeć męska, liczebność starszego rodzeństwa, negroidalna rasa matki, wzrastający wiek matki, niskie wykształcenie rodziców [Croen i wsp. 2002]. Podobne wyniki uzyskali w innym badaniu Burd i wsp. [1999] znajdując następujące czynniki ryzyka: niska masa urodzeniowa, niski poziom edukacji matki, późny początek opieki prenatalnej oraz przerwanie ciąży w przeszłości, wiek matki i ojca powyżej 35 roku życia. Badania te jednoznacznie rozwiły wcześniejsze sądy

<sup>1</sup> dokładniej: do „całościowych” (*pervasive*) zaburzeń rozwoju (przyp. red)

na temat czynników ryzyka – uważano przez wiele lat, że autyzm pojawia się częściej w rodzinach, w których rodzice są wykształceni [Bobkiewicz-Lewartowska 2002]. Juul-Dam i wsp. [2001] stwierdził u matek dzieci autystycznych wyższą częstość występowania krwawień z narządu rodniego, mniejszą częstość infekcji narządów rodnych oraz mniejszą częstość stosowania środków antykoncepcyjnych. Krwawienia z narządu rodniego wydają się szczególnie związane z ryzykiem wystąpienia autyzmu u dziecka [Juul-Dam i wsp. 2001].

Niezwykle ważnym zagadnieniem jest udział infekcji wirusowych w ciąży u matek jako czynników teratogennych uszkadzających rozwój mózgu. Powszechnie znane jest teratogenne działania wirusa różyczki na płód. Może on być przyczyną wielu nieprawidłowości rozwoju mózgu, co może przełożyć się na powstanie deficytów poznawczych, ruchowych i sfery społeczno-emocjonalnej, charakterystycznych m.in. dla zaburzeń autystycznych. Podobnie teratogenne właściwości posiada wirus odry. Zakażenie wirusem odry podczas ciąży może doprowadzić do autyzmu u dziecka skojarzonego z zaburzeniami jelitowymi pod postacią celiakii i choroby Crohna [Harnden i wsp. 2001]. Szczególnie niebezpieczne jest zakażenie wirusem opryszczki HSV-2 w czasie porodu. Wirus ten uszkadza rozwijający się ośrodkowy układ nerwowy u dziecka, a szczególnie wyspę i ośrodki odpowiedzialne za funkcje językowe i uwagę [Binstock 2001].

W 1990 r. opisano dwoje dzieci z autyzmem, których matki zakażone były w ciąży cytomegalowirusem. O ile zakażenie w pierwszym trymestrze ciąży kończy się śmiercią płodu, o tyle zakażenie w okresie płodowym może spowodować dystrofię wewnątrzmaciczną, mikrocefalię, mikroftalmię, zapalenie błony naczyniowej oka i siatkówki. Stwierdzono także ogniskowe zwapnienia mózgu, padaczkę oraz upośledzenie rozwoju umysłowego [Ivarsson i wsp. 1990].

Szczególnie dobrze udokumentowano rolę wirusa Borna w patogenezie autyzmu i schi-

zofrenii [Taieb i wsp. 2001]. Opracowano dla tego wirusa model zwierzęcy autyzmu. Wirus Borna jest wirusem neurotropowym. Jego obecność nasila ekspresję genów dla czynników proapoptotycznych (takich jak *fas* czy kaspaza pierwsza) i hamuje aktywność czynników antyapoptotycznych (np. *bcl-x*). Wpływa również na ekspresję prozapalnych cytokin. Uszkadza wyspę, hipokamp i wiele innych ośrodków. Pozostaje w mózgowiu od momentu zakażenia do końca życia nasilając swoją aktywność w okresie rozwoju ośrodkowego układu nerwowego (powstawanie autyzmu) i redukcji zbędnych połączeń synaptycznych w okresie dojrzewania i tuż po nim (okres rozwoju schizofrenii) [Hornig i wsp. 1999, Hornig i wsp. 2001, Pletnikov i wsp. 2002]. Również zakażenie wirusem grypy w ciąży jest czynnikiem ryzyka rozwoju zarówno autyzmu, jak i schizofrenii. Wirus grypy wyraźnie wpływa na ekspresję neuronalnej syntazy tlenku azotu. Tlenek azotu (NO) pełni funkcję mediatora synaptogenezy w czasie rozwoju mózgu. Odgrywa on ważną rolę w procesach pamięci i uczenia się oraz w prawidłowym uformowaniu się spoidła przedniego i spoidła wielkiego mózgu [Fatemi i wsp. 2000, Fatemi i wsp. 2002].

Drugim obok infekcji czynnikiem zaburzającym rozwój płodu są przyjmowane przez kobietę w ciąży leki lub narażenie na kontakt z substancjami chemicznymi. Zażywane substancje są czynnikiem ryzyka wystąpienia blastopatii, fetopatii i embriopatii, które mogą stanowić podłoże głębokich zaburzeń rozwoju.

W czasie rozwoju ośrodkowy układ nerwowy jest bardzo czuły na środowiskowe czynniki uszkadzające. Mogą być one niebezpieczne, ponieważ działają w okresie proliferacji, migracji, różnicowania, synaptogenezy, mielinizacji i apoptozy komórek mózgowia. Rozwój układu nerwowego trwa od 3 tygodnia życia płodowego, a kończy się w okresie dojrzewania, kiedy młody człowiek wykształca w pełni dojrzałą osobowość regulującą zachowanie i znajduje się u szczytu sprawności funkcjonowania procesów

poznawczych. Ekspozycja zwierząt lub ludzi na różne substancje pokazuje, że interferencja między kilkoma czynnikami może prowadzić do głębokich zaburzeń rozwoju, do których zaliczamy autyzm. Różne kliniczne zaburzenia u ludzi (schizofrenia, dysleksja, epilepsja i autyzm) mogą być rezultatem interferencji i wpływu wspomnianych wyżej czynników na rozwijający się układ nerwowy. Nie jest przedmiotem niniejszej publikacji określenie i wyjaśnienie mechanizmu działania teratogenego wszystkich leków wywołujących wady wrodzone. Zwrócimy natomiast uwagę na środki, które mogą potencjalnie wiązać się, oprócz wielu wad wrodzonych, z patogenezą autyzmu [Rice i wsp. 2000].

Istnieją pośrednie dowody, że zbyt duże stężenie androgenów i gestagenów w ciąży doprowadza do zbyt dużej maskulinizacji mózgu płodu, a to może być przyczyną autyzmu. Hormony płciowe o działaniu gestagennym i androgennym, oprócz wielu wad wrodzonych, mogą być odpowiedzialne za pojawienie się zaburzenia autystycznego [Manning i wsp. 2000, Manning i wsp. 2001, Baron-Cohen 2002].

Leki przeciwdrgawkowe zwiększają ryzyko wystąpienia autyzmu i wady wrodzonej (2–3% w populacji ogólnej w stosunku do 7% u osób leczonych) [Williams i wsp. 2001]. Szczególnie niebezpieczny jest kwas walproinowy – powszechnie znany lek przeciwdrgawkowy i normotymiczny, wywołujący tzw. zespół walproatowy (*Fetal Valproate Syndrome* – FVS). Williams i wsp. [2001] opisali 5 pacjentów z FVS i autyzmem sugerując związek pomiędzy przyjmowaniem leku przez matkę, a całościowymi zaburzeniami rozwoju. Ingram i wsp. [2000] podawali szczerom pojedynczą dawkę kwasu walproinowego (600 mg/kg w 12 dniu rozwoju) uzyskując znaczne nieprawidłowości w rozwoju mózgu. Zaobserwowali zmniejszoną liczbę komórek Purkiniego i zmniejszoną objętość robaka mózdzku, głównie tylnego płata.

Znanym teratogenem jest też Thalidomid, lek który ma swoją niechlubną kartę w historii teratologii. Thalidomid stosowany w ciąży

ży powodował niedorozwój kończyn, brak lub zniekształcenie uszu, kciuków oraz nieprawidłowości funkcjonowania mięśni narządu wzroku i twarzy, wady ucha wewnętrznego i zewnętrznego, wady serca, przewodu pokarmowego i układu moczowego [Stromland i wsp. 2002]. Przyjmowanie Thalidomidu zwiększało zapadalność dzieci na autyzm. Większość dzieci autystycznych (ok. 1/3), których matki przyjmowały Thalidomid wykazują anomalie ucha wewnętrznego oraz zaburzenia z zakresu nerwów twarzowych VI i VII (zespół Moebiusa). Prawdopodobnie autyzm z zespołem Moebiusa wiąże się z zażyciem Thalidomidu pomiędzy 20 a 24 dniem ciąży. Większość kobiet nie wie w tym czasie, że zaszła w ciążę [Stromland i wsp. 1994, Stromland i wsp. 2002].

Przedstawione badania nie wyczerpują listy związków, które mogą być związane z powstaniem autyzmu. Należą tu doustne antykoagulanty pochodne kumaryny, retinol, kokaina, LSD i inne [London 2000]. Potencjalnie każda egzogenna substancja może okazać się teratogenem i być przyczyną zaburzonego różnicowania ośrodkowego układu nerwowego.

## GENETYCZNE CZYNNIKI ROZWOJU AUTYZMU

Czynniki genetyczne odgrywają ważną rolę w patogenezie autyzmu. Złożony obraz zaburzeń występujących w autyzmie wydaje się być wynikiem różnych czynników genetycznych i rozwojowych, doprowadzających do uszkodzenia mózgu i autyzmu. O genetycznym uwarunkowaniu autyzmu przemawia jego rodzinne występowanie, większa częstość współwystępowania autyzmu u bliźniąt monozygotycznych oraz obecność cech autystycznych i deficytów neuropsychologicznych (przy braku objawów autyzmu) u krewnych dzieci autystycznych [Rutherford i wsp. 2002].

Ingram i wsp. [2000] zwrócili uwagę na geny HOXA1 i HOXB1. Gen HOXA1 jest stosunkowo małym genem (2 eksony) zloka-

lizowanym na chromosomie 7. HOXA1 koduje czynnik transkrypcyjny regulujący rozwój ośrodkowego układu nerwowego. Prze staje on być aktywny po okresie wczesnej embriogenezy mózgu. Jako gen konserwatywny posiada bardzo stabilną, nieznacznie się zmieniającą w ewolucji sekwencję nukleotydów. Gen HOXB1 zlokalizowany jest na chromosomie 17 i pełni podobną funkcję w rozwoju pnia mózgu jak HOXA1 w rozwoju całego mózgowia. W swojej pracy Ingram i wsp. [2000] wykazali, że myszy z mutacją HOXA1 i HOXB1 mają fenotypowe cechy obserwowane w autyzmie u ludzi. Wykazali również mutacje w tych genach u pacjentów z autyzmem pod postacią substytucji (podstawienia) w genie HOXA1 i insercji w HOXB1. W swoich badaniach potwierdzili ważną rolę tych mutacji w podatności na autyzm i w powstawaniu wczesnych uszkodzeń pnia mózgu. Natomiast Li i wsp. [2002] starali się wykazać ewentualny związek pomiędzy polimorfizmem HOXA1 i HOXB1 a obecnością autyzmu w 110 rodzinach. Według nich jest mało prawdopodobne, że odgrywają one znaczącą rolę w genetycznej predyspozycji autyzmu [Li i wsp. 2002].

Z chromosomem 7 związana jest rodzina genów WNT2, która ma wpływ na rozwój wielu organów wliczając także ośrodkowy układ nerwowy. WNT2 jest zlokalizowany w regionie 7q31-33. Wydaje się, że właśnie długie ramię chromosomu 7 i geny na nim zlokalizowane są związane z większą podatnością na autyzm [Wolpert i wsp. 2001]. WNT2 wiąże się głównie z zaburzeniami w sferze interakcji społecznych. Analiza ekspresji genów wykazała ekspresję WNT2 we wzgórzu. Opierając się na tych badaniach autorzy wysuwają hipotezę, że rzadkie mutacje pojawiające się w genie WNT2 znacząco podnoszą ryzyko wystąpienia autyzmu [Wasink i wsp. 2001]. Pracę na temat częściowej duplikacji na krótkim ramieniu chromosomu 7 i autyzmu opublikowali Wolpert i wsp. [2001]. Opisali oni kazuistyczny przypadek duplikacji „*de novo*” proksymalnej części ramienia krótkiego chromosomu 7 u 25-letnie-

go mężczyzny z zaburzeniem autystycznym. Stosując metodę zwiększonej rozdzielczości obrazu prążkowego wykazano dodatkowy segment na proksymalnej części ramienia krótkiego chromosomu 7 – odwróconą duplikację 7p11.2-14.1. Technika FISH (*fluorescent in situ hybridization* – fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*) pokazała, że dodatkowy materiał genetyczny pochodzi z chromosomu 7. Wskazuje to na trisomię fragmentu ramienia krótkiego chromosomu 7. Wystąpienie takiego zaburzenia genetycznego u pacjenta, który wykazuje ponadto autyzm sugeruje, że mogą występować w tym rejonie chromosomu 7 geny odpowiedzialne za rozwój ośrodkowego układu nerwowego.

Związek chromosomu 7 z zaburzeniami sfery socjalno-emocjonalnej i funkcjonowaniem jednostki w sieci interakcji społecznych potwierdza rzadkie zaburzenie genetyczne, jakim jest zespół Wiliamsa. Polega ono na mikrodelecji 7q11.23 i charakteryzuje się niezwykłym „społecznym” fenotypem. Osoby z zespołem Wiliamsa są niezwykle przyjaźnie nastawione do otoczenia, mają ujmującą osobowość i przejawiają nadmiernie socjalne zachowanie [Grant i wsp. 2002, Pearlman-Avni i wsp. 2002]. Zespół Wiliamsa jest przeciwieństwem autyzmu, który w pewnej części przypadków wiąże się również z chromosomem 7 [Pearlman-Avni i wsp. 2002].

Opisano kilka przypadków dzieci z zaburzeniem autystycznym, u których stwierdzono delecję 2q za pomocą standardowych technik cytogenetycznych. Wolff i wsp. [2002] ocenili subtelerowe regiony chromosomów u 10 dzieci z zaburzeniem autystycznym. W jednym przypadku stwierdzono delecję subtelerowego regionu 2q oraz niewielką różnicę w wyglądzie między chromosomami drugiej pary [Borg i wsp. 2002, Wolff i wsp. 2002]. Badania te dowodzą, że być może dystalny region chromosomu 2q zawiera gen lub zespół genów predysponujących do autyzmu [Borg i wsp. 2002]. Gen ten prawdopodobnie koduje jedną z metaloproteinaz (*MMP16* – metaloproteinazę 16) odpowiedzialną za strukturę substancji międzykomórkowej [Borg

i wsp. 2002]. Auranen i wsp. [2000] dokonał podsumowania wiedzy na temat sprzężeń pomiędzy mutacjami w różnych regionach autosomalnych chromosomów i autyzmem. W przebadanej populacji stwierdził korelację pomiędzy nieprawidłowościami w chromosomach 1p, 4p, 6q, 7q, 13q, 15q, 16p, 17q, 19q i 22q. Wyników uzyskanych na populacji fińskiej nie można oczywiście uogólniać na populacje z innych regionów geograficznych. Zabartnam i wsp. [2000] znaleźli u osób z autyzmem duplikację 4p12-13. Mas i wsp. [2000] znaleźli mutację w rejonie 6q16 kodującym konserwatywne ewolucyjnie białko odpowiedzialne za różnicowanie ektodermy. Bradford i wsp. [2001] opisali związek pomiędzy autyzmem a genami zlokalizowanymi na chromosomie 13 odpowiedzialnymi za poprawne funkcjonowanie modułu językowego. Mutację w genie kodującym translokazę aminofosfolipidów w regionie 15q11-13 opisali Kim i wsp. [2002]. Prawidłowa dystrybucja fosfolipidów jest niezbędna dla rozwoju mózgu. Ramię p chromosomu 16 bogate w sekwencje powtarzające się Alu związane jest nie tylko z autyzmem, lecz również z chorobą afektywną dwubiegunową i schizofrenią [Daniels i wsp. 2001]. Z chromosomem 22q11 związany jest wielobjawowy zespół (autyzm, deficyt uwagi, upośledzenie umysłowe, zaburzenia rozwoju serca, twarzy, grasicy, hipokalcemia) nazywany zespołem CATCH 22 [Niklasson i wsp. 2002].

Stosunek częstości występowania autyzmu u mężczyzn i kobiet wynosi 4:1, a wzrasta do 23:1 w przypadku osób z zaburzeniem autystycznym bez wykrywalnych przy pomocy metod obrazowych w budowie mózgowia i całego ciała i mózgu [Jolliffe i wsp. 2000, Jamain i wsp. 2002]. Predyspozycje osób płci męskiej do występowania u nich zaburzeń autystycznych wciąż są nieznanne i są przedmiotem wielu badań. Liczbowe i strukturalne zaburzenia chromosomów płci są jednymi z najczęściej spotykanych aberracji chromosomowych u osób cierpiących na zaburzenie autystyczne. Jamain i wsp. [2002] przebadali polimorfizm strukturalny chromosomu Y

pacjentów autystycznych z Francji, Szwecji i Norwegii. Nie wykazali jednak znaczących różnic w częstości występowania zmian strukturalnych w obrębie chromosomu Y między osobami z zaburzeniem autystycznym a dużą grupą kontrolną. Nie wyklucza to jednak potencjalnego istnienia genu lub zespołu genów, w których mutacje mogą predysponować do pojawienia się zaburzenia autystycznego.

Wydaje się, że istnieje związek między zaburzeniami w obrębie chromosomu X a występowaniem autyzmu. Podkreśla się rolę genu HOPA zlokalizowanego w Xq13, kodującego białko wchodzące w skład kompleksu jądrowego receptora tarczycowego [Beyer i wsp. 2002]. Wcześniejsze badania sugerowały związek między 12 nukleotydom duplikacją w regionie powtórzeń genu HOPA w eksonie 43 z autyzmem, upośledzeniem umysłowym, schizofrenią oraz niedoczynnością tarczycy [Beyer i wsp. 2002]. Nie potwierdziły tego badania na dużej grupie.

Interesujące badania dotyczą związku autyzmu i zespołu kruchego chromosomu X (FRAX). Zespół ten jest najczęstszą przyczyną upośledzenia umysłowego u mężczyzn [Chen i wsp. 2001]. Jest on spowodowany mutacją dynamiczną (rodzaj powtórzeń CGG) w regionie Xq27.3 w genie FMR1 z antycypacją w dziedziczeniu odmatczym [Chen i wsp. 2001]. Podobną mutację znaleziono w innym odcinku chromosomu X (Xq28) [Chen i wsp. 2001]. W zespołach tych występuje zwielokrotnienie liczby trójnukleotydowych motywów w sekwencji genu. U zdrowych liczba kopii trójnukleotydowych nie jest większa niż 54. Bezobjawowi nosiciele mają do 200 powtórzeń, a osoby chore nawet ponad 1000 powtórzeń [Chen i wsp. 2001]. Chociaż deficyty poznawcze są najbardziej rozpoznawanym objawem zespołu łamliwego chromosomu X, to pacjenci ci wykazują także liczne problemy behawioralne, takie jak: nadwrażliwość słuchową, nadaktywność, autyzm, agresję, lęk oraz zwiększoną wrażliwość na stymulację sensoryczną [Chen i wsp. 2001].

Megson [2000] opisał mutację w białku G-alfa (białku wiążącym GTP odgrywającym

kluczową rolę w regulacji funkcjonowania receptorów dla neurotransmiterów i hormonów) o zmniejszonym powinowactwie do receptora retinowego (wrażliwego na retinol i inne formy witaminy A). Receptor dla retinolu odgrywa ważną rolę w rozwoju mózgu [Megson 2000].

Graf i wsp. [2000] odkryli, że mutacja w ludzkim mitochondrialnym DNA genu kodującego tRNA dla lizyny jest powiązana z autyzmem. Jest to odkrycie interesujące, gdyż mutacje w mitochondrialnym DNA łączono do tej pory z encefalomiopatiami i od niedawna z ołpieniem [Pietras i wsp. 1998]. Uszkodzenie mitochondrialnego DNA odgrywa ważną rolę w powstawaniu chorób psychicznych.

## ZAKOŃCZENIE

Autyzm powstaje w wyniku interakcji czynników genetycznych i czynników środowiskowych działających na organizm matki w okresie rozwoju ośrodkowego układu nerwowego dziecka. Czynniki psychogenne nie są przyczyną autyzmu, chociaż nadal kontynuowany jest nurt w obrębie teorii psychoanalitycznych wiążący autyzm ze zbyt wczesną utratą obiektu gratyfikującego, lub nawet podświadomym odrzuceniem dziecka przez rodziców [Tustin 1991, Gergely 2000]. Tematem tego artykułu nie jest dyskusja teorii psychoanalitycznych i psychodynamicznych dotyczących powstawania autyzmu u dzieci. Czynniki psychologiczne wydają się wtórne w stosunku do uszkodzenia mózgu i wynikają raczej z zaburzonego funkcjonowania rodziny, w której żyje chore dziecko. W poszczególnych przypadkach różne czynniki genetyczne lub środowiskowe oraz psychologiczne odgrywają kluczową rolę w patogenezie choroby. Ich określenie, jeśli jest możliwe, wymaga indywidualnego spojrzenia na każdego chorego. Z punktu widzenia patogenetycznego autyzm jest zespołem niejednorodnym. Być może w przyszłości zostaną wyodrębnione bardziej jednorodne podgrupy tej choroby. W roku 2002 ukazała się praca, w której pró-

buje się wyróżnić bardziej homogenne odmiany autyzmu [Klin i wsp. 2002]. Wspólne dla wszystkich przypadków są zaburzenia struktury i czynności ośrodkowego układu nerwowego objawiające się znacznym upośledzeniem zdolności do interakcji społecznych i zaburzeniami funkcjonowania modułów afektywno-poznawczych odpowiedzialnych za nawiązywanie kontaktów międzyludzkich, komunikację i teorię umysłu innych ludzi.

## PIŚMIENNICTWO

1. Andres C. Molecular genetics and animal models in autistic disorder. *Brain Res Bull* 2002; 57: 109–19.
2. Auranen M, Nieminen T, Majuri S, Vanhala R, Peltonen L, Jarvela I. Analysis of autism susceptibility gene loci on chromosomes 1p, 4p, 6q, 7q, 13q, 15q, 16p, 17q, 19q and 22q in Finnish multiplex families. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 320–2.
3. Baron-Cohen S. The extreme male brain theory of autism. *Trends Cogn Sci* 2002; 6: 248–54.
4. Beyer KS, Klauck SM, Benner A, Poustka F, Poustka A. Association studies of the HOPA dodecamer duplication variant in different subtypes of autism. *Am J Med Genet* 2002; 114: 110–5.
5. Binstock T. Anterior insular cortex: linking intestinal pathology and brain function in autism-spectrum subgroups. *Med Hypotheses* 2001; 57: 714–7.
6. Bobkowicz-Lewartowska L. Autyzm dziecięcy. Zagadnienia diagnozy i terapii. Kraków: Oficyna Wydawnicza „Impuls”; 2002.
7. Bolte S, Rudolf L, Poustka F. The cognitive structure of higher functioning autism and schizophrenia: a comparative study. *Compr Psychiatry* 2002; 43: 325–30.
8. Borg I, Squire M, Menzel C, Stout K, Morgan D, Willatt L, O'Brien PC, Ferguson-Smith MA, Ropers HH, Tommerup N, Kalscheuer VM, Sargan DR. A cryptic deletion of 2q35 including part of the PAX3 gene detected by breakpoint mapping in a child with autism and a de novo 2;8 translocation. *J Med Genet* 2002; 39: 391–9.
9. Bradford Y, Haines J, Hutcheson H, Gardiner M, Braun T, Sheffield V, Cassavant T, Huang W, Wang K, Vieland V, Folstein S, Santangelo S, Piven J, Bradford Y, Haines J, Hutcheson H,

- Gardiner M, Braun T, Sheffield V, Cassavant T, Huang W, Wang K, Vieland V, Folstein S, Santangelo S, Piven J. Incorporating language phenotypes strengthens evidence of linkage to autism. *Am J Med Genet* 2001; 105: 539–47.
10. Burd L, Severud R, Kerbeshian J, Klug MG. Prenatal and perinatal risk factors for Tourette disorder. *J Perinat Med* 1999; 27: 441–50.
  11. Chen L, Toth M. Fragile X mice develop hyper-reactivity to auditory stimuli. *Neuroscience* 2001; 103: 1043–50.
  12. 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.
  13. Croen LA, Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S. The changing prevalence of autism in California. *J Autism Dev Disord* 2002; 32: 207–15.
  14. Croen LA, Grether JK, Selvin S. *J Autism Dev Disord* 2002; 32: 217–24.
  15. Daniels RJ, Peden JF, Lloyd C, Horsley SW, Clark K, Tufarelli C, Kearney L, Buckle VJ, Doggett NA, Flint J, Higgs DR. Sequence, structure and pathology of the fully annotated terminal 2 Mb of the short arm of human chromosome 16. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 339–52.
  16. Fatemi SH, Cuadra AE, El-Fakahany EE, Sidwell RW, Thuras P. Prenatal viral infection causes alterations in nNOS expression in developing mouse brains. *Neuroreport* 2000; 15: 1493–6.
  17. Fatemi SH, Earle J, Kanodia R, Kist D, Emamian ES, Patterson PH, Shi L, Sidwell R. Prenatal viral infection leads to pyramidal cell atrophy and macrocephaly in adulthood: implications for genesis of autism and schizophrenia. *Cell Mol Neurobiol* 2002; 22: 25–33.
  18. Gergely G. Reapproaching Mahler: new perspectives on normal autism, symbiosis, splitting and libidinal object constancy from cognitive developmental theory. *J Am Psychoanal Assoc* 2000; 48: 1197–228.
  19. Graf WD, Marin-Garcia J, Gao HG, Pizzo S, Naviaux RK, Markusic D, Barshop BA, Courchesne E, Haas RH. Autism associated with the mitochondrial DNA G8363A transfer RNA (Lys) mutation. *J Child Neurol* 2000; 15: 357–61.
  20. Grant J, Valian V, Karmiloff-Smith A. A study of relative clauses in Williams syndrome. *J Child Lang* 2002; 29: 403–16.
  21. Harnden A, Shakespeare J. 10-minute consultation: MMR immunisation. *BMJ* 2001; 323: 32.
  22. Hornig M, Solbrig M, Horscroft N, Wiessenbock H, Lipkin WI. Borna disease virus infection of adult and neonatal rats: models for neuropsychiatric disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001; 253: 157–77.
  23. Hornig M, Wiessenbock H, Horscroft N, Lipkin WI. An infection-based model of neurodevelopmental damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 12102–7.
  24. Ingram JL, Peckham SM, Tisdale B, Rodier PM. Prenatal exposure of rats to valproic acid reproduces the cerebellar anomalies associated with autism. *Neurotoxicol Teratol* 2000; 22: 319–24.
  25. Ingram JL, Stodgell CJ, Hyman SL, Figlewicz DA, Woitkamp LR, Rodier PM. Discovery of allelic variants of HOXA1 and HOXB1: genetic susceptibility to autism spectrum disorders. *Teratology* 2000; 62: 393–405.
  26. Ivarsson SA, Bjerre I, Vegfors P, Ahlfors K. Autism as one of several disabilities in two children with congenital cytomegalovirus infection. *Neuropediatrics* 1990; 21: 102–3.
  27. Jamain S, Quach H, Quintana-Murci L, Betancur C, Philippe A, Gillberg C, Sponheim E, Skjeldal OH, Fellous M, Leboyer M, Bourgeron T. Y chromosome haplogroups in autistic subjects. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 217–9.
  28. Jolliffe T, Baron-Cohen S. Linguistic processing in high-functioning adults with autism or Asperger's syndrome. Is global coherence impaired? *Psychol Med* 2000; 30: 1169–87.
  29. Jones W, Bellugi U, Lai Z, Chiles M, Reilly J, Lincoln A, Adolphs R. Hypersociability in Williams Syndrome. *J Cogn Neurosci* 2000; 12 (supl): 30–46.
  30. Juul-Dam N, Townsend J, Courchesne E. Prenatal, perinatal, and neonatal factors in autism, pervasive developmental disorder – not otherwise specified, and the general population. *Pediatrics* 2001; 107: E63.
  31. Kim SJ, Herzing LB, Veenstra-VanderWeele J, Lord C, Courchesne R, Leventhal BL, Ledbetter DH, Courchesne E, Cook EH Jr. Mutation screening and transmission disequilibrium study of ATP10C in autism. *Am J Med Genet* 2002; 114: 137–43.
  32. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. Kraków–Warsza-



- wa: Uniw Wyd Med „Vesalius”, Instytut Psychiatrii i Neurologii; 1997.
33. Klin A, Jones W, Schultz R, Volkmar F, Cohen D. Defining and quantifying the social phenotype in autism. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 895–908.
  34. Li J, Tabor HK, Nguyen L, Gleason C, Lotspeich LJ, Spiker D, Risch N, Myers RM. Lack of association between HoxA1 and HoxB1 gene variants and autism in 110 multiplex families. *Am J Med Genet* 2002; 8 (114): 24–30.
  35. London EA. The environment as an etiologic factor in autism: a new direction for research. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 401–4.
  36. Manning JT, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Sanders G. The 2nd to 4th digit ratio and autism. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 160–4.
  37. Manning JT, Bundred PE. The ratio of 2nd to 4th digit length: a new predictor of disease predisposition? *Med Hypotheses* 2000; 54: 855–7.
  38. Mas C, Bourgeois F, Bulfone A, Levacher B, Mugnier C, Simonneau M. Cloning and expression analysis of a novel gene, RP42, mapping to an autism susceptibility locus on 6q16. *Genomics* 2000; 65: 70–4.
  39. Megson MN. Is autism a G-alpha protein defect reversible with natural vitamin A? *Med Hypotheses* 2000; 54: 979–83.
  40. Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdottir S, Gillberg C. Chromosome 22q11 deletion syndrome (CATCH 22): neuropsychiatric and neuropsychological aspects. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 44–50.
  41. Pearlman-Avnion S, Eviatar Z. Narrative analysis in developmental social and linguistic pathologies: dissociation between emotional and informational language use. *Brain Cogn* 2002; 48: 494–9.
  42. Pietras T. Mutacje w mitochondrialnych genach dla oksydazy cytochromu C jako czynnik ryzyka zespołów otępiennych. *Post Psychiatr Neurol* 1998; 7: 291–7.
  43. Pletnikov MV, Moran TH, Carbone KM. Borna disease virus infection of the neonatal rat: developmental brain injury model of autism spectrum disorders. *Front Biosci* 2002; 7: 593–607.
  44. Rice D, Barone S, Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 511–33.
  45. 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.
  46. Sabaratnam M, Turk J, Vroegop P. Case report: autistic disorder and chromosomal abnormality 46, XX duplication (4) p12-p13. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000; 9: 307–11.
  47. Stromland K, Nordin V, Miller M, Akerstrom B, Gillberg C. Autism in thalidomide embryopathy: a population study. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 351–6.
  48. Stromland K, Sjogreen L, Miller M, Gillberg C, Wentz E, Johansson M, Nylen O, Danielsson A, Jacobsson C, Andersson J, Fernell E. Mobius sequence a Swedish multidiscipline study. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6: 35–45.
  49. Taieb O, Baleyte JM, Mazet P, Fillet AM. Borna disease virus and psychiatry. *Eur Psychiatry* 2001; 16: 3–10.
  50. Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ* 2002; 324: 393–6.
  51. Tustin F. Revised understandings of psychogenic autism. *Int J Psychoanal* 1991; 72: 585–91.
  52. Wassink TH, Piven J, Vieland VJ, Huang J, Swiderski RE, Pietila J, Braun T, Beck G, Folstein SE, Haines JL, Sheffield VC. Evidence supporting WNT2 as an autism susceptibility gene. *Am J Med Genet* 2001; 105: 406–13.
  53. 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.
  54. Wolff DJ, Clifton K, Karr C, Charles J. Pilot assessment of the subtelomeric regions of children with autism: detection of a 2q deletion. *Genet Med* 2002; 4: 10–4.
  55. Wolpert CM, Donnelly SL, Cuccaro ML, Hedges DJ, Poole CP, Wright HH, Gilbert JR, Pericak-Vance MA. De novo partial duplication of chromosome 7p in a male with autistic disorder. *Am J Med Genet* 2001; 105: 222–5.