

prywatnym, którzy przekazali, tak jak prof. Ryszard Tadeusiewicz i prof. Małgorzata Schlegel-Zawadzka, własne środki na rzecz Towarzystwa.

Wsparcie ze strony szacownych instytucji oraz osób prywatnych umacnia nas w przekonaniu, że nasze czasopisma i działalność są ważne w kształtowaniu życia naukowego w Polsce, i że należy 140-letnią już historię Towarzystwa kontynuować.

Prof. dr hab. Elżbieta Pyza
Prezes Zarządu Głównego
Polskie Towarzystwo
Przyrodników im. Kopernika

Skrócona wersja artykułu ukazała się wcześniej w PAUzie Akademickiej (VIII nr 310), Tygodniku Polskiej Akademii Umiejętności

BIOLOGICZNE OBLCICZE AUTYZMU

Agnieszka Regulska (Kraków)

Od dziesiątków lat wielu badaczy próbuje dociec, jakie są przyczyny zaburzeń rozwojowych, w tym autyzmu, należącego do grupy całościowych zaburzeń rozwojowych. Książka A. Brauner i F. Brauner wydana w 1993 r. pokazuje, że już w starych baśniach i legendach można znaleźć wzmianki o autyzmie, wskazujące na istnienie tego zaburzenia od dawna. Pomimo wielu badań wciąż istnieje wiele niejasności na jego temat, a prześledzenie historii ukazuje jak zmieniało się podejście do tego zaburzenia.

Poniższy artykuł ma na celu ukazanie biologicznych aspektów autyzmu. Przedstawiłam krótko historię tego zaburzenia oraz jego kryteria diagnostyczne. Opisałam triadę autyzmu na podstawie DSM – IV i ICD – 10 oraz zwróciłam uwagę na różnicę pomiędzy nimi a najnowszą klasyfikacją DSM – V. Staralam się odpowiedzieć na pytanie, czy występuje jeden gen, który można by nazwać „genem autyzmu”. Skoncentrowałam się na opisie neuroanatomicznych zmian w mózgu osób autystycznych oraz zaburzeniach ośrodkowej neurotransmisji – serotoninowej, dopaminergicznej oraz gabaergicznej i glutaminergicznej.

Autorem pierwszego naukowego opisu autyzmu jest Leo Kanner. W 1943 roku w swoim artykule *Autistic disturbances of affective contact* opisał historie chorób jedenaściorga dzieci, u których zaobserwował specyficzne i szczególnie odmiennie zachowania, nie dające się zaklasyfikować do żadnej znanej ówczesznie jednostki chorobowej. Spośród 11 pacjentów u 5 Kanner odnotował wymiary głowy przekraczające normę, co jest z jedną najwcześniejszych wzmianek na temat biologicznych aspektów tego zaburzenia. Nazwał to zjawisko autyzmem wczesnodziecięcym

(*autos* z greckiego oznacza „sam”). Jako najważniejszą cechę autyzmu wskazał na nieumiejętność i niezdolność do nawiązywania normalnych relacji z innymi ludźmi, przejawiającą się od narodzin.

L. Kanner i L. Eisenberg wyróżnili pięć kryteriów diagnostycznych autyzmu:

1. „Głęboki brak kontaktu emocjonalnego z innymi ludźmi.
2. Pełne niepokoju, obsesyjne pragnienie zachowania niezmienności.
3. Fascynacja przedmiotami, którymi dziecko umiejętnie się posługuje dzięki ruchom precyzyjnym.
4. Mutyzm lub rodzaj mowy, którego celem nie wydaje się być komunikacja międzyludzka.
5. Zachowanie inteligentnej i myślącej fizjonomii oraz duży potencjał poznawczy, ujawniający się niezwykłą sprawnością pamięci u tych osób, które potrafią mówić, a w przypadku dzieci niemych – umiejętnościami w wykonywaniu testów, szczególnie tablic Séguina”.

W dzisiejszych czasach autyzm jest zaliczany do zaburzeń rozwoju, jednakże jego klasyfikacja wciąż budzi wiele kontrowersji. Dwie najpowszechniejsze dotychczas klasyfikacje chorób i problemów zdrowotnych – *DSM – IV – TR* (APA, 2000) i *ICD – 10* (WHO, 1992) w podobny sposób ujmują kluczowe cechy autyzmu – jest to tzw. triada autyzmu, do której zaliczają się: (1) jakościowe upośledzenie interakcji społecznych, (2) jakościowe nieprawidłowości i zaburzenia w porozumiewaniu się oraz (3) ograniczone, sztywne i powtarzające się wzorce zachowania.

W najnowszej klasyfikacji *DSM – V* nastąpiły pewne zmiany w odniesieniu do autyzmu. Powstała

kategoria „zaburzenia neurorozwojowe”, do której zaliczamy niepełnosprawność intelektualną, zaburzenia języka, ADHD, ASD (ang. *Autism Spectrum Disorder*) oraz zaburzenia mowy. Samo pojęcie „zaburzenie neurorozwojowe” oznacza, że w okresie rozwojowym występują szkodliwe czynniki etiopatogenetyczne wpływające na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), poza tym pojawiają się zaburzenia w sferze poznawczej, emocjonalnej oraz społecznej. W tej klasyfikacji nie znajdziemy pojęcia autyzm z podtypami, jak miało to miejsce w DSM – IV, a jego miejsce zajęły zaburzenia ze spektrum autyzmu. Celem zmiany ujęcia tego zaburzenia było określenie takich jego kryteriów, aby można było rozpoznać go w każdym wieku i przy każdym poziomie rozwoju poznawczego. Zmniejszono liczbę wymiarów, w obszarach, w których był on diagnozowany – z 3 stworzono 2. Upośledzone interakcje społeczne oraz zaburzenia w porozumiewaniu się połączono w jedno kryterium, natomiast sztywne i powtarzające się zachowania pozostały bez zmian. Objawy te muszą wystąpić we wczesnym dzieciństwie, ale nie muszą się objawiać w pełni, dopóki oczekiwania społeczne nie przekroczą ograniczonych możliwości dziecka. W punktu widzenia terapeuty ujęcie autyzmu w *DSM V* ma swoje zalety, jak i wady, które jednak z punktu widzenia praktyka są większe. Prawdą jest, że dzięki nowemu pogładowi więcej osób ma szansę zostać zdiagnozowanych, natomiast połącznie tak różnorodnych zaburzeń w jedną kategorię jest nietrafnym zabiegiem, powodującym chaos oraz brak precyzji.

Proces diagnostyczny autyzmu opiera się na rozpoznawaniu symptomów widocznych w zachowaniu, jak wskazują powyższe klasyfikacje. Nie rozpoznano do tej pory żadnych jego zewnętrznych oznak, np. w postaci innej budowy ciała, zmian w poruszaniu się czy zmian w wyglądzie, jak może mieć to miejsce w innych zaburzeniach rozwojowych, np. w zespole Retta, gdzie widoczny jest regres w rozwoju ruchowym i kontroli motorycznej (WHO, 1992).

Pomimo wielu badań nad autyzmem nie ustalono, które geny jednoznacznie biorą udział w jego powstawaniu. Bonora i współpracownicy opisali w 2006 roku stwierdzone dotychczas różnorodne anomalie chromosomalne, występujące w autyzmie – np. translokacje, inwersje, delecje i duplikacje. W latach 2002–2011 liczni autorzy prowadzili i wciąż prowadzą wiele badań nad poszczególnymi genami, których zmiany mogą być potencjalnymi przyczynami autyzmu. Do najczęściej badanych należy duplikacja części chromosomu 15 (15q11–q13) oraz delecja 2q37, anomalie strukturalne chromosomu 7

oraz nieprawidłowości w zakresie liczby i struktury chromosomów płciowych. Kilkakrotnie podejmowano próby zbadania genu SLC25A12 (mitochondrialne białko nośnikowe asparginianu/glutaminianu), znajdującego się w regionie 2q31–32, ponieważ był on związany z ASD. Wyniki z tego obszaru prezentują się jednak bardzo niespójnie i nie pozwalają na dalsze wnioskowanie na temat wpływu tego genu na powstawanie autyzmu.

Grupa osób z autyzmem jest zróżnicowana wewnętrznie. Osoby te różnią się nie tylko poziomem funkcjonowania społecznego czy poznawczego, ale jak pokazują wyniki badań, także czynnikami powodującymi to zaburzenie. Próby znalezienia konkretnych genów powodujących autyzm wciąż kończą się niepowodzeniem, żaden z badaczy nie jest w stanie wskazać tylko jednego genu, który moglibyśmy nazwać „genem autyzmu”. Sprawa jest niemierniej trudna w kontekście budowy mózgu u osób z autyzmem, jednakże dotychczasowe wyniki badań pokazują, że występuje nieprawidłowy rozwój mózgu w tej grupie. Najczęściej badano płaty czołowe i skroniowe, spoidło wielkie, mózdzek, ciało migdałowate i układ limbiczny. Warto pamiętać, że oprócz czynników genetycznych wpływ na powstawanie autyzmu mają także czynniki środowiskowe, i najczęściej jest to wypadkowa tych dwóch rodzajów czynników.

Do najbardziej potwierdzonych i jednocześnie najmniej dyskusyjnych faktów należy zwiększona objętość mózgu u osób z autyzmem. Na tę kwestię zwrócił uwagę już w 1943 roku Kanner, a zostało to potwierdzone przez późniejsze badania. Za pomocą obrazowania metodą rezonansu magnetycznego wykazano dysproporcję objętości substancji białej i szarej mózgu, co wpływa bezpośrednio na jego całkowitą objętość. Badania z lat 2005–2008 dostarczyły bardziej szczegółowych informacji w tym obszarze. U dziećmi z autyzmem w porównaniu z dziećmi w pełni zdrowymi wykryto poszerzenie komór mózgowych i zmiany w obrębie mózdzku. Nie zanotowano natomiast żadnych różnic w istocie białej.

Inni badacze wykryli wystąpienie zaciemnienia istoty szarej korowej u osób dorosłych z ASD w obrębie obszarów odpowiedzialnych za funkcje społeczne i system neuronów lustrzanych. Wysunięto hipotezę, że główną przyczyną autyzmu są zaburzenia układu neuronów lustrzanych w korze przedczołowej, ponieważ ich prawidłowa funkcja umożliwia odczuwanie empatii, odczytywanie intencji, naśladowanie mimiki, zabawy w udawanie i uczenie się języka. Przeprowadzone badania V.S. Ramachandrana, E. Altschulera oraz J. Pineda na początku jednego chłopca z autyzmem, a później kilkudziesięciu innych dzieci

autystycznych z wykorzystaniem EEG udowodniły wyżej wymienioną hipotezę. U dzieci z autyzmem podczas siedzenia beczynnego występuje rytm μ , który prawidłowo zanika, gdy zostaną poproszone o wykonanie różnych ruchów. Jednakże, co ważne, nie zanika – choć powinien, podczas obserwowania innej osoby wykonującej te ruchy, co wskazuje na zaburzony układ neuronów lustrzanych. W badaniach M. Villalobos i współpracowników z użyciem fMRI potwierdzono u osób autystycznych osłabienie funkcjonalnych połączeń pomiędzy korą wzrokową a przedczołowym obszarem układu neuronów lustrzanych. Badania nad układem neuronów lustrzanych pozwalają wyjaśnić, a przede wszystkim zrozumieć pewne zaburzenia u osób z autyzmem, jak nieumiejętność rozumienia metafor i wczuwania się w sytuację innych osób oraz trudności językowe.

U osób z autyzmem odnotowano także atypowe rozmieszczenie zakrętów i bruzd korowych oraz zmiany w ich głębokości – bruzdy w obszarach czołowych i skroniowych są przesunięte, podobnie jak szczelina Sylwiusza. Przypuszcza się, że powodem tych zmian może być nadekspresja lub uśpienie genu SLC25A12, o którym była już w mowa w odniesieniu do przyczyn genetycznych w autyzmie.

Liczne badania wskazują na nieprawidłowości w budowie układu limbicznego. Stwierdzono większą jego objętość u dzieci z autyzmem w porównaniu do dzieci zdrowych. Wykazano w strukturach anatomicznych układu limbicznego (m.in. w hipokampie i wybranych jądrach amygdali) większe zagęszczenie neuronów i jednocześnie ich mniejsze rozmiary. Wydawało się, że układ limbiczny odgrywa ważną rolę w powstawaniu trudności społeczno-emocjonalnych u osób z autyzmem, stąd podejmowano wiele prób, aby doszukać się związku przyczynowo-skutkowego. Brakuje jednak jednoznacznych i niepodważalnych dowodów na istnienie tak zwanej amygdalarnej teorii autyzmu (ciało migdałowe, amygdala, to ważna struktura układu limbicznego związana z emocjami).

Wyniki badań neuroanatomicznych hipokampa u osób autystycznych są bardzo niespójne. Schuman wraz ze współpracownikami (w 2004 roku) odnotował zwiększenie tej struktury u nastolatków z autyzmem. Inne wyniki uzyskała Elizabeth H. Aylward i jej współpracownicy (w 1999 roku) – ich wyniki badań wskazują na mniejsze rozmiary hipokampa w tej grupie. Zaprezentowane wyniki badań pokazują dużą rozbieżność, co nie pozwala na wyciąganie daleko idących wniosków na temat tej struktury i korelacji z występowaniem autyzmu.

Podsumowując, przedstawione badania wykazują, iż jest wiele nieprawidłowości w zakresie budowy

mózgu, co wpływa na jego funkcjonowanie, a co w konsekwencji powoduje zaburzenia u osób z autyzmem. Jednak trzeba pamiętać, że zmianom neuroanatomicznym towarzyszą także zaburzenia ośrodkowej neurotransmisji. Dotyczy to zaburzeń w zakresie przewodnictwa serotoninowego, dopaminowego oraz gabaergicznego i glutaminergicznego.

Od 1961 roku jest badany związek pomiędzy autyzmem a układem serotonergicznym. Badania Andersona i współpracowników dostarczają informacji, iż u 1/3 autystów stwierdza się zwiększone stężenie serotoniny w surowicy oraz w płytkach krwi. Należy zaznaczyć, że badania te były wykonywane na obwodzie – w krwi i płytkach krwi, natomiast wyniki uzyskane w zachowaniu chorych po podaniach leków wskazują na rolę serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym w wielu zaburzeniach autystycznych. Autyści leczeni lekami przeciwdepresyjnymi hamującymi wychwyt zwrotny serotoniny, zwłaszcza SSRI (selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny) wykazują poprawę w zakresie zachowań stereotypowych i agresywnych. Cook E.H. i Leventhal B.L. przedstawili w pracy z roku 1996 schemat zmian transmisji w ośrodkowym układzie nerwowym w autyzmie. Podstawowym wnioskiem autorów jest stwierdzenie, że w autyzmie zmniejszona jest funkcjonalna aktywność serotoniny (5-HT) w synapsach. Może to skutkować wystąpieniem lęku, zachowań rytualnych i agresji, a także nieprawidłowym rozwojem mózgu. To zmniejszenie przewodnictwa 5-HT może być skutkiem obniżonej syntezy tej aminy, wzrostu wrażliwości hamujących autoreceptorów, zmniejszeniem uwalniania 5-HT, wzrostem jego wychwyty do zakończeń, obniżeniem wrażliwości receptorów postsynaptycznych lub obniżonej transdukcji sygnału postsynaptycznego. Leczenie traktowanie podnoszące transmisję 5-HT może poprawiać zaburzone w autyzmie funkcje. Tak działają np. inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, które podnoszą w ten sposób poziom 5-HT w synapsie.

U osób autystycznych można zaobserwować stereotypowe zachowania, wahania nastroju, napady agresji oraz deficyty w obszarze komunikacji interpersonalnej, np. osoby są wycofane, skierowane do wewnątrz. Te objawy autyzmu mogą być związane także z zaburzeniem funkcjonowania układu dopaminergicznego. W korze przedczołowej osób autystycznych aktywność synaps dopaminowych jest mniejsza, niż u osób zdrowych, co mogłoby sugerować zmniejszenie transmisji dopaminergicznej. Podkreślana jest rola dopaminy (DA) w procesach pamięciowych i emocjonalnych oraz jej działanie troficzne w rozwoju. Jest to jednak obszar wciąż badany i występuje niewiele wzmianek na ten temat.

Postuluje się również rolę neuroprzekazników aminokwasowych – pobudzającego kwasu glutaminowego i hamującego kwasu gamma aminomasłowego (GABA) w autyzmie. Badania wykazały, że stężenie GABA w surowicy jest wyższe u młodych osób z autyzmem, niż w grupie kontrolnej, natomiast osłabiona jest funkcja neuroprzekaznikowa GABA w obwodach neuronalnych mózgu. Co może być czynnikiem ryzyka wystąpienia autyzmu w kontekście tego przekazywania? Jak dowodzą badania Menold i współpracowników (2001) takim czynnikiem jest zmienność nukleotydów w obrębie genu kodującego podjednostkę receptora GABA-A w obrębie chromosomu 15q11-13. Ważne, aby pamiętać, że neurony gabaergiczne pełnią w korze rolę modulujących interneuronów i zaburzenia tych obwodów neuronalnych zaburza przekaz informacji o życiu emocjonalnym z układu limbicznego do kory. Inną rolę pełni kwas glutaminowy – jest on neuroprzekaznikiem pobudzającym, pełni istotną rolę w procesach plastyczności zachowania, uczenia się i pamięci. Moreno-Fuenmayor i współpracownicy (w 1996 r.) zbadali, że w surowicy u części osób z autyzmem stężenie kwasu glutaminowego, asparaginowego i tauryny jest istotnie wyższe, niż w grupie kontrolnej, co jednak nie jest równoważne ze zwiększonym stężeniem w mózgu. Jest to kwestia trudna do rozstrzygnięcia

oraz niemożliwa do jednoznacznej interpretacji. Uważa się jednak na ogół, że w autyzmie zaburzona jest w mózgu prawidłowa równowaga między pobudzającym kwasem glutaminowym a hamującym GABA, w kierunku nadczynności glutaminianergicznej i niedoczynności GABA.

Autyzm jest zaburzeniem o złożonej etiologii. Wystąpienie autyzmu jest wypadkową czynników genetycznych oraz środowiskowych. Pomimo przeprowadzonych wielu badań wciąż nie jesteśmy w stanie wskazać jego konkretnych przyczyn. Wiele kontrowersji budzi sama klasyfikacja autyzmu. Należy pamiętać, że ważne są nie tylko osoby z autyzmem, ale także ich rodziny, które dźwigają na barkach trudy codziennego funkcjonowania. Aby poszukiwać nowych terapii oraz zmierzać do odkrycia skutecznej farmakoterapii trzeba wciąż badać biologiczne podłoże autyzmu. Na szczególne uwagę zasługuje regulacja neurotransmisji, która daje największe pole manewru podczas leczenia. Nie można jednak zapomnieć o neuroanatomicznych korelatach autyzmu, które dostarczają nam ważnych informacji o funkcjonowaniu mózgu osób z tej grupy. Każde kolejne badania naukowe prowadzić mogą do wyznaczenia nowej drogi poszukiwań i wzbogacenia naszej wiedzy na temat tego zaburzenia.

Agnieszka Regulska posiada licencjat z Pedagogiki Specjalnej, oligofrenopedagogii. E-mail: agnieszka.regulska@student.uj.edu.pl, regulska.a@gmail.com

CHRONOPSYCHOLOGIA W ZARYSIE – PRZEGLĄD BADAŃ I PRAKTYCZNYCH ZASTOSOWAŃ

Marta Góra (Kraków)

Chronopsychologia – definicja

Sama nazwa dziedziny składa się z trzech członów greckich słów, kolejno oznaczających czas ($\chi\rho\nu\nu\omicron\varsigma$ = *chronos*), następnie duszę, „psyche” ($\psi\upsilon\chi\eta$) oraz wiedzę, słowo, rozumowanie ($\lambda\omicron\gamma\omicron\varsigma$ = *logos*). Można zatem w szeroki i ogólny sposób stwierdzić, iż chronopsychologia to nauka, której celem jest poznanie wzajemnych zależności pomiędzy czasem a psychiką człowieka, rozumianą najczęściej w kategoriach sprawności psychomotorycznej, ale i również samopoczucia. Obszary praktycznych zastosowań badań chronopsychologicznych dotyczą głównie pracy zmianowej, zjawiska *jet lag* oraz analizy rytmów biologicznych, w tym rytmów okołodobowych, ultradobowych i infradobowych.

Badania chronopsychologiczne – wprowadzenie

Współcześnie dominują trzy główne sposoby prowadzenia badań chronopsychologicznych. Oprócz eksperymentów naturalnych, będących pierwszą z trzech wspomnianych metod przeprowadza się badania w formule *constant routine* oraz *forced desynchrony*. Ostatnie dwa wymienione protokoły zostały opracowane w celu uniknięcia najważniejszej wady eksperymentów naturalnych, jaką jest nakładanie się na składową endogenną badanego rytmu składowej egzogennej. Innymi słowy w eksperymencie naturalnym nie jesteśmy w stanie stwierdzić, jaka część badanego zjawiska zależy od wpływu wskazówek ze środowiska, jaka zaś determinowana jest działaniem wewnętrznego zegara biologicznego danego organizmu.