

Razvojne motnje

MOTNJE AVTISTIČNEGA SPEKTRA



Avtizem velja za otroško razvojno motnjo, pri kateri pa večina simptomov posameznike spremlja vse življenje. Nekateri poleg tega trpijo tudi za razpoloženjskimi in anksioznimi motnjami, epileptičnimi napadi, intelektualno manjmožnostjo, motnjo pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (angl. *attention deficit hyperactivity disorder* – ADHD) ali obsesivno-kompulzivno motnjo (angl. *obsessive-compulsive disorder* – OCD). Kljub temu je več kot 40 odstotkov posameznikov z motnjo avtističnega spektra (nadpovprečno) inteligentnih. Ker se simptomi gibljejo med blago in hudo zaostalostjo, avtizem velja za spektralno motnjo. Za postavitev diagnoze motnje avtističnega spektra (MAS) je potrebno izpolnjevati dva pogoja, in sicer: omejenost medosebnega sporazumevanja in interakcije ter ponavljajoči se vzorci vedenja oz. ozko, obsesivno zanimanje za določeno področje. Nekateri posamezniki z MAS na primer niso zmožni govoriti, medtem ko so ostali morda nerodni v družbi, a imajo vseeno obogaten dar govora. Veliko odraslih gleda na svojo diagnozo MAS s pozitivne plati, saj jim omogoča drugačen pogled na svet ter jih spodbuja k razvoju poglobljenega znanja na določenih področjih, in ne kot na bolezen, ki jo je treba pozdraviti.

Približno vsak oseminšestdeseti Američan pri osmih letih izpolnjuje pogoje za postavitev diagnoze motnje avtističnega spektra. Pojavnost motnje se občutno povečuje od 70. let prejšnjega stoletja naprej, a ni povsem jasno, ali temu botrujejo predvsem spremenjeni pogoji za postavitev diagnoze in večja prepoznavnost MAS.

Diagnoze avtizma so v večji

meri deležni fantje, celo štiri- do petkrat bolj pogosto kot dekleta, kar bi lahko bila posledica prenizke natančnosti diagnosticiranja pri dekletih. Povečano tveganje za razvoj MAS se med drugim povezuje z okoljskimi dejavniki, kot so (višja) starost staršev ob rojstvu otrok, vročina ali okužbe tokom nosečnosti ter prezgodnji porod. Od številnih raziskav nobena ni odkrila povezave med otroškimi cepivi in pogostejšimi diagnozami MAS. Na razvoj avtizma naj bi vsaj delno vplivala genetika, ampak kako bi lahko to potrdili? Preprost pristop k rešitvi tega vprašanja je primerjava dvojčkov – če ima eden v paru enojajčnih dvojčkov postavljeno diagnozo MAS, potem ima drugi dvojček več kot 50-odstotno možnost za postavitev iste diagnoze. Tudi diagnoza MAS, ki jo prejme starejši sorojenec, lahko za 20 odstotkov poveča verjetnost enake diagnoze pri mlajših sorojencih.

Genetika avtizma je povečini zelo kompleksna in vključuje večje število genov, zaradi česar si skorajda noben primer ni enak. Zahvaljujoč visoko zmogljivim genomskim analizam pa smo razširili mrežo potencialnih genov, določili njihove vloge v telesnih procesih in prispeli do novih možnih terapevtskih pristopov.

Videti je, da veliko genov, četudi v manjši meri, prispeva k dednosti večine primerov MAS. Ker pa je vpliv posameznega gena majhen, jih je težko določiti s pomočjo asociacijskih raziskav po celotnem genomu. Znanstveniki se zato osredotočajo na redke variacije, ki jih povezujejo z MAS; njihova prisotnost pri posameznikih je sicer manj pogosta, a zaradi velikosti vpliva lažje sledljiva. Nekatero od teh mutacij so prisotne na točno določenih genih, katerih poškodbe vodijo do intelektualne manjzmožnosti in

socialne disfunkcije. Med omenjene gene uvrščamo: *FMR1* (ki nosi zapis za beljakovino, povezano z umsko zaostalostjo pri sindromu krhkega kromosoma X, njegova nemutirana različica pa je ključna za normalen kognitivni razvoj), *PTEN* (ki nosi zapis za tumorje zavirajoči encim; ta uravnava celično delitev in skrbi, da se celice ne delijo ali rastejo prehitro) in *TSC1* ali *TSC2* (kompleksa tuberozne skleroze 1 in 2), ki prav tako nosita zapis za beljakovine, ki nadzirajo rast celic in njihovo velikost. Med 50 in 60 odstotki ljudi s **sindromom krhkega kromosoma X** in okoli 40 odstotkov tistih s kompleksom tuberozne skleroze ima postavljeno diagnozo MAS. Otrokom z variacijo gena *NF-1* se v otroštvu razvijejo številni tumorji (neurofibromatoza), raziskava iz leta 2011 pa je prišla

vedenja. Te spremembe pa izzvenijo z uporabo zdravil, ki zavirajo delovanje signalne poti mTOR. Klinična preskušanja takšnih zdravil (npr. rapamicina in lovastatina) so že v teku.

Vsem napredkom navkljub je genetika avtizma tako kompleksna, da je ni mogoče uporabiti pri postavljanju diagnoze. Za razliko od sladkorne bolezni ter bolezni ledvic ali ščitnice pri avtizmu ne poznamo nobenih biokemičnih ali podobnih bioloških označevalcev. Trenutno lahko diagnozo postavimo le na podlagi vedenjske analize, vendar pa stremimo k uporabi bolj nepristranskih metod, kot sta sledenje očesnim premikom in funkcijsko slikanje možganov, ki se lahko opravi tudi pri dojenčkih.

Kako zgodaj lahko odkrijemo prisotnost MAS? Starši navadno

Genetika avtizma je povečini zelo kompleksna in vključuje večje število genov, zaradi česar si skorajda noben primer ni enak.

do zaključka, da vsaj desetina teh otrok tudi dosega merila za diagnozo motnje avtističnega spektra.

Zanimivo je, da vsi omenjeni geni lahko vplivajo na eno glavnih signalnih poti za uravnavanje celične presnove, rasti in njihove delitve – signalno pot mTOR. To dejstvo nakazuje možnosti zdravljenja motenj avtističnega spektra z zdravili, ki ciljajo na mTOR. Na primer, laboratorijske miši z mutacijo gena *PTEN* izkazujejo podobne značilnosti kot ljudje z enako variacijo omenjenega gena, kar vključuje spremembe v družbenih odnosih, anksioznost in ponavljajoče se vzorce

opazijo zaostanek v razvoju že pred otrokovim prvim rojstnim dnem, precej zanesljiva diagnoza pa se lahko na podlagi vedenjskih značilnosti postavi že pri dveh letih starosti. Kljub temu večina ameriških otrok diagnozo prejme šele pri približno štirih letih in pol. Zaradi dokazane učinkovitosti zgodnjega posredovanja pri otrocih raziskovalci upajo, da bodo nepristranske metode omogočile hitrejše postavljanje diagnoze in intervencijo.

Četudi so vzroki in značilnosti avtizma na molekularni ravni še nepojasneni, domnevamo, da do motnje pride zaradi neobičajnega

celičnega razvoja v možganski skorji, ki igra ključno vlogo pri spominu, pozornosti, zaznavanju, jeziku in drugih funkcijah. Tako v beli kot sivi možganovini posameznikov z MAS lahko opazimo dosledne, komaj zaznavne spremembe. Dolgoročne raziskave so pri manjšinskem delu otrok z MAS zabeležile večjo prostornino in hitrejšo rast možganov od običajnega. Pri ostalih otrocih z MAS so zaznali nenavaden razvoj in neučinkovitost možganskih povezav na zadnjem delu možganske skorje. Izsledki kažejo, da na prehodu iz otroštva v odraslo dobo prihaja do neobičajne aktivnosti v možganski skorji posameznikov z MAS, zato se informacije ne povezujejo, kot bi se morale skozi različna možganska omrežja.

Trenutno ne poznamo snovi, ki bi lahko »ozdravila« avtizem. Nekatere simptome lahko olajšajo zdravila, ki se sicer uporabljajo za lajšanje drugih stanj, kot je anksioznost, veliko raziskav pa je poročalo o družbeni dobrobiti zdravljenja z oksitocinom, hormonom, ki utrjuje medosebne vezi, vendar zaključki niso enotni. Pri tako zahtevni motnji zato zaenkrat prideta v poštev le vedenjska terapija in dovolj zgodnje posredovanje.

MOTNJA POMANJKANJA POZORNOSTI S HIPERAKTIVNOSTJO

Motnja pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD) je ena najpogostejših otroških diagnoz. V letu 2014 je okoli 11 odstotkov ameriških staršev poročalo o diagnozi ADHD, ki so jo prejeli njihovi otroci, stari od 4 do 17 let. Pri 30 odstotkih diagnosticiranih motnja vztraja tudi v odrasli dobi.

Za ADHD je značilna motnja pozornosti, skupaj s hiperaktivnostjo

in impulzivnim vedenjem. Čeprav je večina otrok na neki točki hiperaktivnih in impulzivnih z nihajočo pozornostjo, so ti simptomi pri otrocih z ADHD veliko bolj izraziti in dolgotrajni. Takšni otroci težko sklepajo trdna prijateljstva, njihove ocene v šoli pa bolj odražajo vedenjske vzorce kot akademsko nadarjenost. Izvršilne funkcije, s pomočjo katerih otroci navadno dokončajo začete projekte, se spomnijo na šolsko nalogo in lahko sledijo večstopenjskemu načrtu, pri otrocih z ADHD predstavljajo velik izziv. Mladi z ADHD tudi redkeje zaključijo srednjo šolo in so bolj pogoste žrtve samomorov.

Za ADHD ne poznamo nobenih nepristranskih testov, zato postavljanje diagnoze zahteva celostno obravnavo, vključujoč klinične intervjuje ter ocene staršev in učiteljev. Ker so motnje pozornosti in hiperaktivnost lahko tudi posledica depresije, motenj spanja in učnih težav, je potrebna natančna ocenitev vzroka simptomov. Diagnozo ADHD otrok prejme ob prisotnosti resnih težav s pozornostjo in vedenjem, ki ovirajo njegovo normalno delovanje. Poleg tega mora do odstopanj v vedenju prihajati v različnih okoliščinah – ne le doma ali v šoli, ampak povsod.

Čeprav je ADHD dedne narave, ni znano, kateri geni vplivajo na razvoj motnje. Vpliv pa imajo lahko tudi okoljski dejavniki tveganja, kot so hude stiske zgodaj v otroštvu, izpostavljenost svincu in nizka porodna teža. Pri ljudeh z ADHD ne prihaja do očitnih sprememb v možganih, vseeno pa so raziskovalci odkrili spremembe v sestavi možganskih celic in njihovi sposobnosti preoblikovanja. Pri nekaterih posameznikih so zaznali nenavadne aktivnosti možganskih celic, ki sproščajo dopamin, tj. kemični

posrednik, ki sodeluje pri vedenjskih vzorcih nagrajevanja.

Posameznikov z ADHD še ne znamo ozdraviti, lajšanje simptomov pa vključuje razna zdravila in vedenjske terapije ali oboje hkrati. Zanimivo je, da med zdravili za ADHD najdemo tako stimulanse, npr. metilfenidat, kot nestimulanse. Zdravila učinkujejo s podaljšanim sproščanjem, zato otroci lahko nemoteno spremljajo pouk. Za izbiro pravega zdravila in prave doze je ob podpori specialista potrebno preizkusiti različne kombinacije, saj je količina zdravila odvisna od otrokovega metabolizma, nadzorovati pa je potrebno tudi stranske učinke. Kljub temu se večina otrok z ADHD zdravi pri pediatrih, ki jim tudi postavijo diagnozo. Učinkovite vedenjske terapije predstavljajo organizirana podpora, telovadba in meditacija.

DOWNOV SINDROM

Downov sindrom je ime dobil po angleškem zdravniku, ki je sindrom prvi opisal leta 1866; sto let, preden so znanstveniki določili vzrok za njegov razvoj. Danes vemo, da gre za dodatno (celostno ali delno) kopijo 21. kromosoma. Ljudje z omenjenim sindromom imajo tri kopije genetskega materiala namesto dveh. V nekaterih primerih se dodatna kopija oz. trisomija ne ponovi v vsaki celici, zaradi česar pride do t. i. mozaicizma, ko v telesu najdemo mešanico dveh tipov celic: ene vsebujejo 46 kromosomov, druge pa 47 kromosomov. Po zadnjih podatkih ima okoli 250.000 Američanov postavljeno diagnozo Downovega sindroma.

Ne vemo, kaj povzroča dotično genetsko spremembo, a starost matere predstavlja pomemben dejavnik tveganja. Ženske, ki rodijo po 40. letu starosti, imajo 8,5-krat večjo možnost za otroka z Downovim sindromom kot

ženske, stare od 20 do 24 let. Tudi očetova starost lahko vpliva na večjo možnost za razvoj sindroma pri otroku.

Od leta 2011 matere lahko opravijo krvni test za preverjanje prisotnosti Downovega sindroma pri plodu. Nekoč so zaradi manj varnih načinov testiranja te izvajali le pri starejših nosečnicah, katerih plod ima nasploh višje tveganje za razvoj Downovega sindroma. Mlajše matere do poroda niso vedele, ali se bo njihov otrok rodil s sindromom ali ne. V primerjavi z invazivnimi testiranjem, kot sta amniocenteza in biopsija horionskih resic, dandanašnji krvni testi ne predstavljajo nevarnosti za plod, zato se lahko izvajajo tudi pri mlajših nosečnicah, ki imajo sicer precej manj možnosti za otroka z Downovim sindromom.

Otroci z Downovim sindromom imajo značilne obrazne poteze, ki vključujejo sploščen obraz in nosni koren, mandljasto obliko oči ter majhna ušesa. Navadno imajo tudi manjša stopala in dlani, so nižje postave in z nizkim mišičnim tonusom. Njihove umske sposobnosti so večinoma nizke do zmerne, vendar nekateri vseeno pridobijo srednješolsko ali celo višješolsko izobrazbo, veliko pa se jih tudi zaposli. Med simptome Downovega sindroma štejemo tudi okvaro ali izgubo sluha, srčne napake ter visoko tveganje za zgodnji razvoj Alzheimerjeve bolezni po 40. ali 50. letu starosti. 21. kromosom vsebuje gen, ki nosi zapis za amiloidni prekursor protein (APP), ta pa lahko predstavlja dejavnik tveganja za Alzheimerjevo bolezen; prisotnost kopije tega gena lahko sproži zgodnji razvoj bolezni. Ljudje z mozaičnim Downovim sindromom pa imajo bolj milo obliko simptomov in večjo možnost za preživetje po 50. letu starosti.

Za Downov sindrom ne poznamo

zdravljenja niti nobene jasne razlage za dogajanje v možganih. Šibke nevrnske povezave v hipokampusu, ki igra pomembno vlogo pri spominskih procesih (in ga Alzheimerjeva bolezen najprej prizadene), naj bi bile glavni krivec za spremembe v možganih oz. umskih zmožnostih pri ljudeh z Downovim sindromom. Tudi nepravilno delovanje mitohondrijev, t. i. celičnih elektrarn, bi lahko nosilo delno krivdo za razvoj motenj, ki vključujejo energijski metabolizem, kot sta sladkorna in Alzheimerjeva bolezen.

Znanstveniki so začeli gojiti matične celice plodov z Downovim sindromom ter jih uporabljati za testiranje potencialnih terapij in preverbo molekularnih poti, ki so vpletene v razvoj sindroma. V eni takšnih raziskav so raziskovalci vzeli gen, ki navadno inaktivira drugi kromosom X pri samcih sesalcev, in ga spojili z matično celico, ki je vsebovala tri kopije kromosoma 21. V takšnih celicah je inaktivacijski gen onemogočil izražanje genov na dodatnem kromosomu 21, ki sodeluje pri razvoju Downovega sindroma. Četudi smo še precej oddaljeni od dejanske klinične uporabe, se model uporablja za odkrivanje sprememb in celičnih nepravilnosti, do katerih pride potrojitev 21. kromosoma, hkrati pa upamo na čimprejšnje odkritje zdravila.

DISLEKSIJA



Disleksija je najbolj pogosta in najboljše raziskana motnja učenja, ki prizadene kar od 15 do 20 odstotkov vseh Američanov. Ljudje z disleksijo imajo izrazite težave z branjem, kljub običajnim umskim sposobnostim, izobrazbi in motivaciji. Simptomi vključujejo težave z izgovorjavo, tekočim branjem, pomnjenjem besed, pravopisom in oklevanjem

pri govoru. Dislektiki potrebujejo več časa, da ustno odgovarjajo na vprašanja, in včasih berejo počasneje od sovrstnikov. Diagnoza disleksije se navadno postavi v osnovni šoli, ko se pri otroku opazi počasno branje ali težave z branjem. Četudi posamezniki izpiliijo svoje bralne sposobnosti in tekočnost govora, jih disleksija spremlja do konca življenja.

Pri razumevanju črk in besed na papirju ter pomnjenju njihove izgovorjave in pomena sodelujejo različna možganska področja. Raziskave s slikanjem možganov kažejo, da so te regije slabše povezane pri posameznikih z disleksijo. Eno od omenjenih področij najdemo na levi strani možganov; imenuje se področje za oblikovanje besed ter sodeluje pri prepoznavi črk in besed na papirju. Pri ljudeh z disleksijo so zaznali tudi manjšo aktivnost v levem zatilno-senčnem režnju, ki je najbolj vpleteno v proces tekočega branja. Znanstveniki verjamejo, da so razlike v delovanju možganov prisotne že pred očitnim nastopom težav z branjem in jezikom. Obstaja tudi možnost, da dislektiki manj berejo in zato se možganske regije, povezane z branjem, ne razvijejo do konca. Ljudje z disleksijo pomanjkanje aktivnosti na levi strani možganov nadomestijo z večjo aktivnostjo na desni.

Genske analize so odkrile peščico genov, za katere so na podlagi raziskav na živalih ugotovili, da vplivajo na migracijo možganskih celic tekom razvoja, kar posledično vodi do sprememb v možganski povezanosti. Disleksija je dedna, zato ima vsaj polovica dislektikov v družini še nekoga s to motnjo. Če ima eden od dvojčkov postavljeno diagnozo disleksije, potem obstaja med 55 in 70 odstotki možnosti, da jo ima tudi drugi dvojček. Vseeno pa je genetika disleksije

kompleksna ter vključuje širok nabor genov in okoljskih dejavnikov. Disleksijo zdravimo s pomočjo vedenjskih in izobraževalnih terapij, ki vključujejo različne vaje, npr. delitev besede v posamezne glasove in povezovanje glasov v določene črkovne vzorce. Nekateri znanstveniki se zanašajo na otrokovo sposobnost hitrega in avtomatskega poimenovanja stvari za postavitve diagnoze. Hitro, samodejno poimenovanje ter sposobnost prepoznavanja in uporabe različnih

prekomerne aktivnosti v možganskih celicah, lahko trajajo tudi do pet minut. Nekateri napadi se kažejo kot strmenje v prazno, pri drugih pa se oboleli sesede, prične se tresti in se ne zaveda dogajanja okoli sebe. Nabor simptomov in posnetkov EEG po napadu uporabljajo za razlikovanje med različnimi vrstami epilepsije ter določanje izvora napadov, ki so lahko posledica epilepsije ali pa jih sproža drugo zdravstveno stanje.

Epileptične napade razvrščamo

hkrati nastopi več vrst napadov.

Epilepsija vznikne iz različnih vzrokov, zato se smatra za spekter, in ne enolično motnjo. Med vzroke za razvoj epileptičnih napadov štejemo prezgodnji porod, poškodbe možganov in nepravilen razvoj na podlagi genetskih dejavnikov. Nekateri lastnosti epileptičnih bolnikov, kot so velikost glave, gibalne motnje in družinska anamneza, pričajo v prid vplivu genetike na razvoj motnje.

Napadi lahko spremljajo ali celo povzročajo umske in psihiatrične težave. V nekaterih primerih napadi zatirajo dendritično rast in s tem vplivajo na bolnikovo čustveno nestanovitnost ter zmanjšane učne sposobnosti.

Zdravljenje epilepsije je usmerjeno k obvladovanju napadov s pomočjo zdravil ali prehrane. Večini bolnikov pomaga že ena sama vrsta zdravila, nekaterim pa to ne zadostuje. Polovica ljudi z epilepsijo, predvsem tisti, ki trpijo za splošno obliko, lahko zmanjšajo število napadov s pomočjo ketogene diete. Slednja predpisuje hrano z visoko vsebnostjo maščob in nizkim vnosom ogljikovih hidratov, a razlog za njeno učinkovitost ostaja neznanka. Bolj resni primeri, kjer zdravila ne zadostujejo, imajo na voljo tudi operacijo, pri kateri se odstrani ali inaktivira tisti del možganov, kjer se sprožajo oz. začnejo epileptični napadi. V ekstremnih primerih, kjer ena stran možganov sproži epileptični napad na drugi strani, lahko operirajo in ločijo prečnik ali corpus callosum, velik snop možganske beline, ki povezuje obe polobli. S takšnim obvladovanjem epileptičnih napadov si lahko bolniki povrnejo normalno življenje. ■

Epilepsija vznikne iz različnih vzrokov, zato se smatra za spekter, in ne enolično motnjo.

glasov sta pogosto oškodovana pri ljudeh z disleksijo. Na podlagi omenjenih zmogljivosti se pri predšolskih otrocih lahko napove raven njihovih bralnih sposobnosti v prihodnosti. Raziskave predlagajo uporabo fonoloških in večstopenjskih jezikovnih terapij za čim večji napredek.

EPILEPSIJA

Če posameznik doživi dva ali več epileptičnih napadov, ki jih ne more pojasniti nobeno trenutno zdravstveno stanje, kot sta vročina ali nizka raven glukoze v krvi, mu bo postavljena diagnoza epilepsije, katere ime izhaja iz grške besede, ki pomeni »zajeti«, »napasti« ali »prijeti«. Približno en odstotek ameriških otrok in 1,8 odstotka odraslih je prejelo diagnozo omenjene možganske motnje. Epileptični napadi, ki se sprožijo zaradi

glede na območje aktivnosti v možganih. Generalizirani napadi prizadenejo obe možganski polobli. Vključujejo absence (nekdanje imenovane petit mal), ki se navzven kažejo kot silovito mežikanje ali strmenje v prazno, ter tonično-klonične napade (nekdanje grand mal), kjer se žrtev lahko zgrudi, tresejo jo mišični krči, včasih tudi zakriči in izgubi zavest. Žariščni ali parcialni napadi so omejeni na eno možgansko področje. Enostavni žariščni napad se lahko kaže s trzanjem in spremenjeno čutno zaznavo, kar lahko vsili nenavadne vonjave in okuse. Kompleksni žariščni napadi lahko žrtev tako zmedejo, da ni sposobna odgovarjati na vprašanja ali slediti navodilom. Obstajajo tudi sekundarni generalizirani napadi, ki se sprožijo v eni polobli in nato zajamejo večji del možganov. Pri ljudeh s hudo obliko epilepsije lahko