

Univerzita Karlova
Pedagogická fakulta
Katedra speciální pedagogiky

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Konektom u poruch autistického spektra
Connectome in Autism Spectrum Disorders

MUDr. Markéta Hrašková

Vedoucí práce: PaedDr. Jaroslava Zemková, Ph.D.

Studijní program: Speciální pedagogika

2019

Odevzdáním této diplomové práce na téma Konektom u poruch autistického spektra potvrzuji, že jsem ji vypracovala pod vedením vedoucího práce samostatně za použití v práci uvedených pramenů a literatury. Dále potvrzuji, že tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze, dne 1. 7. 2019

Ráda bych poděkovala PaedDr. Jaroslavě Zemkové, PhD. za velkorysou podporu, časovou toleranci a odborné vedení během psaní této diplomové práce.

Abstrakt

Tato teoretická práce se zabývá poruchami autistického spektra (PAS) ve vztahu k výzkumu mozkového konektomu. PAS patří mezi neurovývojové syndromy a jsou definovány deficity v oblasti komunikačních dovedností, sociální interakce a stereotypního chování. Prevalence PAS stoupá, etiopatogeneze PAS je velmi pravděpodobně multifaktoriální. Kvalitní diferenciatně-diagnostické postupy jsou v rámci syndromu PAS obtížně realizovatelné při absenci objektivních biologických markerů. Pro psychiatrii, včetně problematiky ASD, je příslibem lepších diagnosticko-terapeutických možností masivní rozvoj neurověd, včetně výzkumu mozkového konektomu.

Novým biologickým markerem v psychiatrické diagnostice a terapii by mohl být konektomový profil jedince. Mozkový konektom představuje síť všech nervových spojení v mozku, jehož zmapování napříč věkovými kategoriemi, ve zdraví i v nemoci, je cílem Projektu lidského konektomu (Human Connectome Project, HCP). Neurobiologický výzkum v oblastech paměti a učení na mikrokonektomové úrovni potvrzuje zásadní roli environmentálního působení v kompenzaci behaviorální symptomatiky PAS. Mezi efektivní terapie PAS patří aplikovaná behaviorální analýza (ABA). ABA pracuje intenzivně a individualizovaně s konkrétním behaviorálním profilem každého jedince. Ke změně chování využívá ABA aplikaci vědecky podložených behaviorálních principů. Jako komplementární terapeutickou metodu s prokázaným vlivem na mozkové funkce a konektom, včetně řečových dovedností, lze využít muzikoterapii.

Konektomový výzkum potvrzuje zásadní roli pedagogického působení, jako faktoru prostředí, v modifikaci chování, rozvoji dovedností a kompenzaci deficitů paměti a učení u jedinců s PAS. Zjednodušeně, adekvátní stimulace z prostředí má potenciál měnit přes epigenetické mechanismy (chemické změny DNA a histonů) genovou expresi, mozkovou konektivitu a tedy mozkový konektom. Změny v mozkovém konektomu manifestují jako změny chování, což naplňuje princip učení. Rozvoj konektomiky pomůže objektivizovat etiopatogenetické mechanismy, diagnostické strategie a terapeutické algoritmy u osob s PAS a dalšími neurovývojovými syndromy. Translace konektomového výzkumu do klinické praxe zlepší kvalitu života těchto jedinců i jejich rodin.

Klíčová slova: Poruchy autistického spektra (PAS), neurovývojové syndromy, Projekt lidského konektomu, epigenom, mechanismy paměti a učení, individualizovaná terapie PAS

Abstract

This theoretical thesis covers the issues of Autism Spectrum Disorders (ASD) in relation to the brain connectome research. ASD belong to the group of neurodevelopmental syndromes and are characterized by deficits in communication skills, social interaction and stereotypic behaviors. The prevalence of ASD increases, its etiopathogenesis is very likely multifactorial. Within the ASD syndrome, precise differential diagnostic algorithms are difficult to implement in the absence of objective biomarkers. Extensive neuroscientific research, including the connectome projects, might improve the diagnostic and therapeutic procedures in the field of Psychiatry, including ASD.

The individual's connectome profile might well serve as a new biomarker in psychiatric diagnostic and therapeutic approaches. The brain connectome represents the net of all neuronal connections in the brain. Mapping of the connectome across all ages, in health and in disease, is the main goal of the Human Connectome Project (HCP). The first HCP data show great interindividual variability with the environmental factors playing a crucial role. Extensive neurobiology research data on mechanisms of memory support the vital role of environmental stimulation in compensating for behavioral symptoms in ASD. Applied behavior analysis (ABA) is an effective therapy in ASD patients. ABA interventions are intense and based on the specific behavioral profile of each individual. The ABA behavior-modifying procedures efficiently implement scientifically based behavioral principles. Research on music therapy, a type of complementary intervention for ASD individuals, has demonstrated a modifying effect of music on brain functions and brain connectome, including the language skills.

The brain connectome data confirm the fundamental role of teaching, as an environmental factor, in modifying behavior, developing new skills and compensating for memory and learning deficits in individuals with ASD. Basically, an adequate environmental stimulation has the potential to alter gene expression, brain connectivity and therefore the brain connectome through epigenetic mechanisms (chemical changes of DNA and histones). Changes in the brain connectome manifest as changes in behavior, which defines learning. Advances in the field of connectomics might help to objectify the etiopathogenetic mechanisms, diagnostic strategies and therapeutic algorithms in people with ASD and other neurodevelopmental syndromes.

Translating the connectome research into clinical practice will improve the quality of life of these individuals and their families.

Keywords: Autism Spectrum Disorders, neurodevelopmental syndromes, The Human Connectome Project, epigenome, mechanisms of memory and learning, individualized therapy

Obsah

Úvod.....	10
1 Poruchy autistického spektra	12
1.1 Prevalence poruch autistického spektra a diagnostické systémy	12
1.2 Mezioborová diagnostika poruch autistického spektra	14
1.3 Poruchy autistického spektra jako klinický syndrom.....	15
1.3.1 Co je syndrom?	16
1.3.2 Diagnostické postupy u syndromických diagnóz v psychiatrii.....	16
1.3.3 Paralela mezi nefrotickým syndromem a syndromem PAS	17
2 Mozkový konektom	20
2.1 Historie a definice konektomu	20
2.2 Interindividuální a intraindividuální variabilita mozkového konektomu jako komplikace jeho výzkumu?.....	21
2.3 Projekt lidského konektomu	23
2.3.1 „WU-Minn“ projekt lidského konektomu	24
2.3.2 „NIH TOOLBOX“	25
2.3.3 Nová kortikální mapa	27
2.3.4 Opožděné dozrávání prefrontální kůry u dětí s ADHD.....	28
2.4 Využití mozkového konektomu jako biologického markeru v diagnosticko-terapeutickém procesu u poruch autistického spektra a dalších neurovývojových syndromů.....	29
3 Mikrokonektom a neurobiologie učení	31
3.1 Prostředí nebo genetika?.....	32
3.2 Učení jako změna chování vyvolaná podnětem prostředí.....	34
3.3 Klasické neboli asociační podmiňování jako forma učení.....	35
3.3.1 Chuťová averze jako forma asociačního učení	36
3.3.2 Funkční osa mezi „střevem a mozkiem“ („gut-brain“ axis).....	37
3.4 Operantní podmiňování a pozitivní posilnění jako silný mechanismus podpory učení	38
3.4.1 Vliv pozitivního posilnění na chování žáků.....	39
3.4.2 Správné načasování pozitivního posilnění	40
3.5 Potlačení paměti – zapomínání, vyhasínání a latentní inhibice	41
3.5.1 Princip vyhasínání	41
3.5.2 Princip vyhasínání versus princip bezchybného učení.....	42

3.5.3	Princip latentní inhibice	43
4	Individualizovaná terapie neurovývojových poruch.....	45
4.1	Stereotypizace spojené s PAS a riziko sebenaplňujícího proctví v rámci pedagogicko-terapeutického procesu	47
5	Aplikovaná behaviorální analýza.....	49
5.1	Skinnerovo verbální chování versus Chomskyho psycholingvistické pojetí řeči	50
5.1.1	Verbální operanty	51
5.1.2	Chomskyho recenze Skinnerovy knihy Verbální chování	53
5.1.3	Skinner nebo Chomsky?	54
5.2	Lovaasova aplikovaná behaviorální analýza	55
5.2.1	Lovaasův model časně a intenzivní behaviorální intervence (Early Intensive Behavior Interventions, EIBI).....	56
5.3	Verbální chování – aplikovaná behaviorální analýza (VB-ABA).....	59
5.3.1	Rozvoj verbálního chování jako prevence problémového chování	59
5.3.2	Výuka mandů a ostatních verbálních operantů.....	61
5.3.3	Individualizovaná analýza chování a individualizovaná behaviorální intervence s pomocí nástroje VB-MAPP	62
6	Muzikoterapie	65
6.1	Muzikoterapie a neuroplasticita u osob s afázií.....	65
6.2	Muzikoterapie a poruchy řeči u PAS/ vývojové dysfázie	67
	Závěr.....	69
	Seznam použitých informačních zdrojů	71

Úvod

Poruchy autistického spektra (PAS) představují heterogenní skupinu neurovývojových postižení, které jsou definovány diagnostickými kritérii v oblasti komunikačních dovedností, sociální interakce a stereotypního chování (Hrdlička, 2014; Thorová, 2016). Hovoříme o syndromické neuropsychiatrické diagnóze, jejíž etiopatogeneze není známá a bude velmi pravděpodobně vysoce heterogenní (Marín, 2016). Kvalitní diferenciatně-diagnostické postupy jsou v rámci heterogenního syndromu PAS zatím velmi obtížně realizovatelné z důvodu nedostatku objektivních biologických markerů.

V psychiatrických oborech je příslibem lepších diagnosticko-terapeutických možností masivní rozvoj neurověd a „omických“ vědních oborů. Vedle výzkumu mozkového konektomu, který představuje síť všech nervových spojení v centrálním nervovém systému (Sporns, 2005), by diagnosticko-terapeutický proces v rámci neurovývojových syndromů mohl být v budoucnu významně ovlivněn výzkumy střevního mikrobiomu (soubor všech mikroorganismů v zažívacím traktu) (The Integrative Human Microbiome Project, 2019), metabolomu (soubor všech nízkomolekulárních chemických látek v organismu/ buňce) (The Integrative Human Microbiome Project, 2019), genomu (soubor všech genů v organismu /buňce) (Sweatt, 2013), epigenomu (soubor všech chemických změn DNA a histonů v organismu/buňce) (Sweatt, 2013) a dalších „omů“.

Tato teoretická diplomová práce má za cíl zpracovat recentní neurovědecké poznatky z výzkumu mozkového konektomu ve vztahu k současným klinickým postupům v rámci diagnostiky a intervence u PAS a dalších neurovývojových syndromů. Současně pak nastínit možnosti využití konektomových dat v individualizovaném diagnosticko-terapeutickém procesu u těchto jedinců.

Neurobiologický výzkum na mikrokonektomové úrovni potvrzuje zásadní roli pedagogického působení v kompenzaci behaviorální symptomatiky PAS. Pedagogické působení jako faktor prostředí má potenciál ovlivňovat přes epigenetické mechanismy, tedy chemické změny DNA a histonů v neuronech, mozkový konektom. Změny v mozkovém konektomu klinicky manifestují jako změny chování, což definuje princip učení.

V kapitolách věnovaných terapii PAS bych zmínila konkrétní terapeutické intervence, u kterých jsme již částečně schopni objektivizovat jejich efekt na centrální nervový systém. Jednou z metod je aplikovaná behaviorální analýza, která pracuje s vědecky rozsáhle prozkoumanými mechanismy učení a paměti a která tyto mechanismy v rámci definovaných postupů a principů individualizovaně a efektivně aplikuje v rámci terapeutického procesu. Druhým, zde zmíněným, příkladem potenciálně efektivní terapie u vybraných jedinců s PAS je muzikoterapie, která demonstruje vliv hudby jako faktoru prostředí na mozkovou neuroplasticitu.

1 Poruchy autistického spektra

Poruchy autistického spektra patří mezi neurovývojové syndromy s velmi širokým spektrem klinických projevů. Diagnostická práce v rámci PAS není snadná z důvodu nedostatku objektivních biologických markerů v psychologicko-psychiatrických oborech. V této kapitole bych se pokusila nastínit, jak velký je rozdíl mezi velmi obecnou diagnostikou v rámci PAS v porovnání s velmi podrobnými diferenciatně diagnostickými a terapeutickými možnostmi v klinických nepsychiatrických oborech. Na historickém příkladu z klinické nefrologické praxe se pokusím ukázat, jak zásadní jsou kvalitní diagnostické metody a postupy pro kvalitní a úspěšnou terapii.

1.1 Prevalence poruch autistického spektra a diagnostické systémy

Výskyt poruch autistického spektra (PAS) v populaci stoupá, v USA byla v roce 2014 stanovena prevalence PAS 1:68 mezi 8 - letými dětmi na území 11 států USA, tedy prevalence 1,5% populace (Baio, 2018). V roce 2018 byla publikována revidovaná data pro výskyt PAS ve stejné kohortě pacientů dle nových diagnostických kritérií DSM-5 Americké Psychiatrické Asociace, která přinesla zásadní změny v diagnostických kritériích PAS (Baio, 2018). Dle nových diagnostických kritérií byla v roce 2014 prevalence PAS 1:59 mezi 8-letými dětmi (Baio, 2018). Chlapci měli 4x větší pravděpodobnost diagnózy PAS než dívky (Baio, 2018). Z 9 sledovaných států byly k dispozici i data o mentální retardaci, kdy 31% dětí mělo IQ pod 70, 25% dětí mělo hraniční IQ (IQ 71-85) a 44% dětí mělo IQ nad 85 (Baio, 2018).

Mezi používané diagnostické systémy patří MKN-10 (Mezinárodní klasifikace nemocí vydávaná WHO) v Evropě a DSM-5 (Diagnostický a statistický manuál pro psychiatrická onemocnění vydávaný Americkou psychiatrickou asociací) v USA (Thorová, 2016; Hrdlička, 2014). Před DSM-5 byl v USA používán diagnostický manuál DSM-IV, který pracoval s diagnostickými podjednotkami pervazivních vývojových poruch podobně jako MKN-10, nicméně terminologicky tyto systémy nebyly plně shodné (Hrdlička, 2014). V manuálu DSM-IV byly vymezeny konkrétní diagnostické jednotky jako autistická porucha, pervazivní vývojová

porucha jinak nespecifikovaná, Aspergerova porucha, desintegrační porucha v dětství, Rettova porucha a pervazivní porucha jinak nespecifikovaná (Hrdlička, 2014).

Diagnostický manuál DSM-IV byl vydaný v roce 1990, ale již v roce 2000 byla zahájena mnoho let trvající debata o podobě nového Diagnostického a statistického manuálu pro psychiatrická onemocnění, která se zabývala problematikou současné psychiatrie včetně neuropsychiatrické výzkumné oblasti (National Institute of Mental Health, 2013). Tato debata napříč odbornostmi a národnostmi měla za výsledek publikaci DSM-5 v roce 2013 (American Psychiatric Association, 2019). V rámci pervazivních vývojových poruch nyní najdeme v DSM-5 diagnostickou kategorii Poruchy autistického spektra (Autism Spectrum Disorder) a novou diagnostickou kategorii Sociálně-komunikační poruchy (Social Communication Deficit) (Thorová, 2016). Porucha autistického spektra je v DSM-5 definována příznaky chování v oblastech komunikace, sociální interakce a stereotypního chování (Thorová, 2016). Sociálně-komunikační porucha je definována příznaky chování v oblasti sociální interakce a komunikace, bez stereotypního chování (Thorová, 2016).

Proč došlo ke změně paradigmatu v rámci DSM-5? Úkolem diagnostického manuálu obecně je vymezit terminologické jednotky v rámci jednotlivých psychopatologií (National Institute of Mental Health, 2013). Většina psychiatrických diagnóz je definována deskriptivně při absenci validních objektivních biologických markerů (National Institute of Mental Health, 2013). Národní ústav duševního zdraví v USA (NIMH – National Institute of Mental Health) proto zahájil projekt RdoC (Research Domain Criteria) s cílem vytvořit nový klasifikační systém založený na mezioborových znalostech v oblastech výzkumu například genetiky, zobrazovacích metod či výzkumu kognitivních funkcí (National Institute of Mental Health, 2013). Biologická data získaná mezioborovým výzkumem by měla umožnit pracovat s neurobiologickou podstatou duševních poruch. (National Institute of Mental Health, 2013). Cílem by tedy nemělo být tříštění psychiatrických diagnóz na menší a menší deskriptivní diagnostické podjednotky, ale využití objektivních biologických markerů v rámci diagnosticko-terapeutických postupů napříč psychiatrickými fenotypickými diagnózami (Kapur, 2012). Hlavní myšlenkou je tedy odklonění od výzkumu v rámci deskriptivních diagnostických jednotek a vypracování nových klinických diagnostických kritérií založených na objektivních markrech jako výstupech mezioborového a neurobiologického výzkumu (National Institute of Mental Health, 2013). I přes rozsáhlý pokrok

ve znalostech o centrálním nervovém systému zatím nemáme k dispozici baterie objektivních klinických testů, které by mohly být rutinně využívány v psychiatrické diagnostice (Kapur, 2012).

1.2 Mezioborová diagnostika poruch autistického spektra

Pro včasnou terapii je zásadní screening PAS, pro který je možné použít velmi jednoduchou observační škálu CARS (Childhood Autism Rating Scale) (Hrdlička, 2014, s. 39). Jako vhodnější je dnes pro screeningové potřeby doporučován dotazník M-CHAT-R/F (Modified-checklist for autism in toddlers Revised with Follow-Up) aplikovaný v 18 a 24 měsících věku dítěte, který obsahuje část anamnestickou pro rodiče a část observační pro lékaře, nejčastěji se jedná o pediatra (Robins, 2014). Studie 16.000 batolat ve věku 18 a 24 měsíců prokázala, že použitím dotazníku M-CHAT-R/F pro screeningové účely je možné odhalit poruchu autistického spektra u dítěte až o 2 roky dříve než je národní medián v USA (Robins, 2014). Screening PAS s využitím dotazníku M-CHAT-R/F zlepšuje časnou diagnostiku a dlouhodobou prognózu PAS (Robins, 2014).

Pro diagnostický proces se běžně využívá škála ADI-R (Autism Diagnostic Interview – Revised), kdy tato část diagnostického procesu spoléhá na anamnestické údaje získané od rodičů, blízkých příbuzných a/nebo pedagogů jedince s PAS (Hrdlička, 2014, s. 39). Anamnestické údaje hrají významnou a nezastupitelnou roli v medicínské diagnostice, nicméně se vždy jedná o údaje subjektivní, která jsou komplementární dalším objektivním vyšetřením. Anamnestická data odebraná od rodičů, příbuzných i od samotných jedinců s PAS mohou být, dle mého názoru, zatížena informační bias při hojnosti (různě odborných a neodborných) informací o PAS, zejména na internetu. Data jsou v rámci diagnostiky PAS objektivizována observací chování konkrétního jedince během vyšetření škálou ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) (Hrdlička, 2014, s. 40). Vyšetření ADOS probíhá v novém a nepřírozeném prostředí, což může ovlivnit chování dítěte a tím, dle mého názoru, i validitu těchto vyšetření.

Poruchy komunikace, sociální interakce i stereotypního chování zahrnují velmi široké spektrum behaviorálních projevů, jejichž etiopatogenezi neznáme, nicméně lze předpokládat její vysokou heterogenitu (Marín, 2016). Jedinci s PAS by proto měli být mezioborově vyšetřeni

pediatrem, psychiatrem, psychologem, neurologem, oftalmologem, foniatrem, genetikem a specialistou na metabolické poruchy (Hrdlička, 2014). U těžkých řečových poruch je nutné vyloučit poruchy sluchu či patologie mluvidel (Hrdlička, 2014, s. 40) U některých poruch autistického spektra jsme schopni prokázat asociace s genetickými poruchami (např. syndrom fragilního X, Rettův syndrom) nebo metabolickými poruchami (např. Opitzův syndrom, Lesh-Nyhanův syndrom) (Hrdlička, 2014).

1.3 Poruchy autistického spektra jako klinický syndrom

Porucha autistického spektra (PAS) je diagnostikována na základě manifestních projevů chování jedince a diagnóza je stanovena při naplnění diagnostických kritérií v oblastech řečových schopností, sociální interakce a stereotypního chování a zájmů. Můžeme hovořit o tzv. klinickém behaviorálním syndromu, vezmeme-li v úvahu, že i řeč je forma chování (Sundberg, 1998). Dle Skinnera hovoříme o tzv. verbálním chování, které je v těsném vztahu s většinou sociálně významného chování, jako jsou například sociální a akademické dovednosti (Sundberg, 1998). O poruchách autistického spektra jako o velmi heterogenním syndromu hovoří i Thorová (Thorová, 2016, s. 228). Aspergerův syndrom má termín syndromu přímo ukotvený ve svém názvu a, jak opět zmiňuje Thorová, přesnou hranici mezi oběma vývojovými syndromy (rozuměj autismus a Aspergerův syndrom) nelze přesně vymezit (Thorová, 2016, s. 328).

Jak již bylo zmíněno výše, v diagnostickém manuálu DSM 5 došlo v klasifikaci poruch autistického spektra k odklonu od tříštění této syndromické diagnózy na jednotlivé deskriptivní subkategorie (Kapur, 2012). Výzkumným a následně i klinickým cílem je pracovat s objektivními diagnostickými testy s neurobiologickým korelátem. V současné době zatím v klinické praxi takové diagnostické možnosti nemáme (Kapur, 2012) . Co to znamená pro diagnosticko-terapeutický proces a zejména pro pedagogickou práci s jedinci s PAS? Dle mého názoru je důležité, abychom si uvědomovali, že se jedná o syndromickou diagnózu. Pokusila bych se zde na paralelách z klinické medicíny demonstrovat, proč toto považuji v pedagogicko-terapeutickém přístupu k jedincům s PAS za zcela zásadní. A tato mírná odbočka do medicínské oblasti je důležitá i pro poskytnutí komplexního obrazu o pedagogickém působení na mozkový konektom v dalších kapitolách této diplomové práce.

1.3.1 Co je syndrom?

Syndrom je v medicíně i v psychologii definován jako soubor společných subjektivních příznaků a/nebo objektivních znaků, které jsou charakteristické pro určitý abnormální stav nebo nemoc (Merriam-Webster, 2019). Slovo syndrom pochází z řečtiny a znamená „běžící společně“ (Merriam-Webster, 2019). Naplněním konkrétních diagnostických kritérií – konkrétních subjektivních příznaků a/nebo objektivních znaků, naplní pacient i kritéria určitého syndromu. Syndrom nehovoří o příčinách stavu jedince. Syndrom tedy pouze popisuje stav jedince, kdy tento stav zahrnuje určité typické kombinace subjektivních příznaků a/nebo klinických, laboratorních, zobrazovacích či jiných znaků.

Se syndromy se v medicíně pracuje běžně. V klinické medicíně mimo psychiatrické obory máme v rámci diferenciální diagnostiky k dispozici velkou škálu komplementárních diagnostických metod (např. laboratorních, zobrazovacích, endoskopických, histologických, mikrobiologických,...). Nálezy a závěry z těchto diagnostických metod můžeme považovat za určité biologické markery, které objektivizují a výrazně usnadňují diagnostický proces v rámci jednotlivých syndromů. Díky diagnostickým metodám jsme schopni, nikoliv vždy, odhalit konkrétní příčinu konkrétního syndromu u konkrétního pacienta. Při znalosti konkrétní příčiny zdravotního stavu jsem schopna zahájit cílenou terapii. Pokud konkrétní příčinu zdravotního stavu nemám, jsem schopna zahájit pouze terapii symptomatickou, která vede alespoň ke zmírnění obtíží pacienta.

1.3.2 Diagnostické postupy u syndromických diagnóz v psychiatrii

Dostupnost biologických markerů a znalost etiopatogenetických mechanismů je v psychiatrických oborech v porovnání s ostatními medicínskými klinickými obory velmi nízká (Kapur, 2012). V posledních pár desetiletích máme možnost využívat pokročilejších zobrazovacích metod centrálního nervového systému, jako je například magnetická rezonance. Nicméně i přes tyto pokroky trvá diskrepance mezi širokou škálou diagnostických možností v psychiatrických a ostatních klinických oborech (Kapur, 2012). Tyto faktory činí diagnostiku v psychiatrii výrazně obtížnější a psychiatrická diagnostická práce končí častěji na úrovni

syndromické, bez možnosti další příčinné diferenciální diagnostiky v rámci konkrétního syndromu, včetně syndromu PAS.

Diagnostické postupy s nedostatkem biologických markerů v psychiatrii mají paralelu s historickými diagnostickými postupy například v interních oborech před rozvojem široké škály diagnostických metod. Stejně jako v interních oborech, i v psychiatrii může rozvoj diagnostických metod v rámci centrálního nervového systému, například mapování mozkového konektomu (viz dále), přinést zlepšení diferenciální diagnostiky a vznik nových diagnostických klasifikací. S rozvojem diagnostiky se postupně budou zlepšovat i možnosti kauzální terapie zaměřené na odstranění či zmírnění příčiny konkrétního stavu.

1.3.3 Paralela mezi nefrotickým syndromem a syndromem PAS

Uvedla bych zde konkrétní příklad historického vývoje nefrotického syndromu před a po rozvoji diagnostických metod v rámci interní nefrologické specializace. Nefrotický syndrom je definovaný jakou soubor 3 diagnostických kritérií – 1. generalizovaných otoků, 2. snížené koncentrace bílkoviny albuminu v krvi (pod přesně stanovenou hodnotu) a 3. zvýšené koncentrace bílkoviny v moči (nad přesně stanovenou hodnotu). Má-li jedinec otoky v kombinaci s výše uvedenými pozitivními laboratorními nálezy, naplní syndromickou diagnózu nefrotického syndromu. Laboratorní nálezy mohou být v širokém spektru patologických hodnot a rovněž i tíže a rozsah otoků a dalších asociovaných komplikací je vysoce individuální.

Nefrotický syndrom byl poprvé definován v roce 1830 jako kombinace generalizovaných otoků, snížené koncentrace bílkoviny v krvi a zvýšené koncentrace bílkoviny v moči (Pal, 2016). V době definování syndromu byly toto jediné možné diagnostické metody. Koncem 19. Století se díky pokročilejším histologickým (tkáňovým) technikám mohli odborníci zaměřit i na konkrétnější a optickým mikroskopem viditelné změny v pitevních nálezech ledvin (Pal, 2016).

Mezi lety 1926 až 1948 patřila mezi nejefektivnější podpůrné terapie dietní opatření s restrikcí soli, které mohly napomoci ke snížení otoků (Pal, 2016). Mezi další symptomatické terapie patřila terapie málo efektivními léky na odvodnění nebo prvními antibiotiky k léčbě

infekčních komplikací nefrotického syndromu (Pal, 2016). Principiálně v těchto letech neexistovala efektivní terapie s jasným patofyziologickým mechanismem účinku.

Zásadní zlom v diagnostice nefrotického syndromu nastal na přelomu 50. a 60. let 20. století díky technice renální biopsie (Pal, 2016). S vynálezem tenké Chiba jehly mohla být odebrána tkáň z ledviny živého pacienta, která mohla být následně podrobena histologickému (tkáňovému) vyšetření (Pal, 2016). Technika renálních biopsií umožnila klasifikaci nefrotického syndromu na subkategorie dle typu tkáňového postižení (Pal, 2016). Výhodou orgánového postižení mimo centrální nervový systém je možnost odběru vzorku tkáně, kdy tento odběr je možné opakovat i během nebo po ukončení terapie. Změny v bioptických nálezech v reakci na terapii usnadňují optimalizovat terapeutické postupy pro konkrétní diagnostické jednotky.

Vedle rozvoje renálních biopsií sehrál zásadní roli v terapii nefrotického syndromu objev steroidních hormonů v roce 1936, jejichž využití v terapii nefrotického syndromu snížilo v 50. letech 20. století dramaticky mortalitu na pouhých 3% případů (Pal, 2016). Kortikoidní terapie již působí cíleně na imunitní systém, nemá bohužel iniciační ani/nebo dlouhodobý efekt u každého pacienta. S postupem let se rozšířila nabídka terapeutických možností o další imunosupresivní medikace s efektem i u pacientů nereagujících na kortikoidní terapii (Pal, 2016). K posouzení efektu terapie u určitého histologického nálezu se používají za optimálních podmínek multicentrické, dvojitě zaslepené, randomizované studie kontrolované placebem (Pal, 2016).

Výše uvedený text demonstruje zásadní roli diagnostických klasifikací dle klinicko-patofyziologických korelátů (například histologických nálezů, citlivosti k terapii kortikoidy), v optimalizaci terapie syndromických diagnóz. Rovněž poukazuje na trnitou cestu optimalizace diagnosticko-terapeutického procesu v rámci nefrotického syndromu. Od roku 1830, kdy byl syndrom prvně definován, uběhlo již téměř 200 let. V neuropsychiatrii, včetně problematiky PAS, je realizace diagnostických kritérií v rámci syndromických diagnóz zatím obtížně dosažitelná z mnoha důvodů. Nejsme schopni odebírat vzorky tkáně z centrálního nervového systému (CNS), nemáme k dispozici biologické markery a naše znalosti o funkcích CNS jsou v porovnání s ostatními orgány lidského těla nižší při vysoce komplexních funkcích CNS. Nicméně neurobiologický výzkum postupuje vpřed a přináší s sebou přísliby nových klasifikací a nových diagnostických možností. Nové psychiatrické klasifikace založené na biologických markerech by nám měly umožnit lépe diagnostikovat, lépe cílit terapii a mít lepší představu o

prognóze konkrétního pacienta. Vedle výzkumu genomu a zmapování a funkčního pochopení mozkového konektomu (viz následující kapitola) by k diferenciální diagnostice mohly přispět i nově se formující vědecké obory, které zkoumají další „omy“ jako je mikrobiom (mikrobiální osídlení organismu), metabolom (soubor všech nízkomolekulárních látek v biologickém vzorku/organismu) či epigenom (chemické změny DNA a histonů v buňce/organismu) (podrobněji viz dále). Individuální „omové“ profily každého jedince nám umožní individualizovat diagnostické a terapeutické procesy. O možném přínosu výzkumu mozkového konektomu (sít' všech neuronálních spojení v centrálním nervovém systému) pro neuropsychiatrickou diagnostiku a terapii bude hovořit třetí kapitola této diplomové práce.

2 Mozkový konektom

Mozkový konektom představuje všechna strukturální a funkčních nervová spojení v centrálním nervovém systému (Sporns, 2005). Oborem se zabývá konektomika (Sporns, 2005). V roce 2010 byl zahájen rozsáhlý meziuniverzitní Projekt Lidského Konektomu (Human Connectome Project, ve zkratce HCP), jehož primárním cílem je zmapovat nervové dráhy a spoje v mozkové kůře a přiřadit je k jednotlivým mozkovým funkcím (Van Essen, 2013). První informace o lidském konektomu ukazují na interindividuální variabilitu funkčních propojení v centrálním nervovém systému (Glasser, 2016) a rovněž například prokazují, že korových oblastí je dvakrát více, než jsme se původně domnívali (Glasser, 2016).

2.1 Historie a definice konektomu

V roce 2005 vyšel Olafu Spornsovi a jeho dvěma kolegům teoretický článek o lidském konektomu, kde autoři poprvé použijí termín konektom pro síť všech neuronálních spojů v centrálním nervovém systému, kdy tuto mapu neuronálních spojení považují za zcela zásadní pro základní i aplikovaný neurobiologický výzkum (Sporns, 2005). Současně autoři zdůrazňují, že naše znalosti, ale i výzkumné záměry zmapovat neuronální síť lidského mozku, jsou nedostatečné (Sporns, 2005). Navrhují tedy teoretické možnosti řešení a výzkumné strategie, jak pochopit fungování této mozkové sítě – tedy fungování jednotlivých funkčních elementů a jejich propojení (Sporns, 2005). Současně poukazují na absenci standardizované a veřejně přístupné databáze vědeckých dat o nervových elementech lidského mozku (na makroskopické i mikroskopické úrovni) a spojů mezi nimi (Sporns, 2005).

Sporns a kolegové navrhli zaměřit výzkum konektomu primárně na kortikothalamický systém – tedy zmapování celé mozkové kůry a thalamických jader (Sporns, 2005). Analýzu a studium mozkové kůry dle 4 různých kritérií, včetně mozkové konektivity, – tzv. „FACT přístup“ – byl navržen Fellemanem a Van Essenem již před téměř 30 lety (Van Essen, 2018). „FACT“ je akronym pro Function (funkci), Architecture (architektonické buněčné uspořádání), Connectivity (konektivitu neboli nervové propojení) a Topography (prostorové uspořádání mozkových struktur). Po zmapování mozkové kůry a podkorových jader navrhuje Sporns se svými kolegy

doplnit ve druhé fázi zmapování konektomu mozečku a postupně celého nervového systému (Sporns, 2005). Rovněž navrhli autoři dělení konektomu dle různých úrovní rozlišení, kdy na jedné straně spektra jsou jednotlivé neurony a jejich synaptické spoje (tzv. microscale – mikroúroveň), na druhé straně spektra je anatomická rovina jednotlivých mozkových oblastí a jejich propojení (tzv. macroscale – makroúroveň) (Sporns, 2005). Mezi těmito krajními póly rozlišení navrhují autoři pracovat s výzkumem skupin neuronů (tzv. mesoscale – střední úroveň) (Sporns, 2005). Hovoříme pak dle jednotlivých úrovní o makrokonektomu, mezokonektomu a mikrokonektomu (Sporns, 2012).

Mapování celého konektomu na mikroúrovni jednotlivých neuronů je v tento moment technicky nerealizovatelné (mluvíme o 16 miliardách neuronů a 150 bilionech synaptických spojení mezi těmito neurony pouze v mozkové kůře) a pro pochopení mozkových funkcí nejspíš i nadbytečné, neboť kognitivní funkce závisí na koordinované aktivitě celých populací neuronů a jejich sítí (Sporns, 2005; Van Essen, 2018). Rovněž, neurony a jejich spoje podléhají dynamickým plastickým změnám, proto primární zmapování makrokonektomu, tedy jednotlivých korových oblastí a korových drah, se jeví jako dobrý odrazový můstek v rámci konektomového projektu (Sporns, 2005). První data z tohoto kortikothalamického konektomu pravděpodobně pomohou upřesnit anatomickou organizaci mozkové kůry a odhalit stovky korových oblastí a tisíce nervových drah (Sporns, 2005).

2.2 Interindividuální a intraindividuální variabilita mozkového konektomu jako komplikace jeho výzkumu?

Díky předchozímu výzkumu je známa interindividuální anatomická heterogenita ve velikosti a lokalizaci korových oblastí a mozkových závitů (gyrů) (Sporns, 2005). Mozková kůra je dominantní částí mozku a je zásadní pro lidské chování včetně emocí a kognitivních a řečových funkcí. Mozek tvoří přibližně 86 miliard neuronů, kdy 80% těchto neuronů najdeme v mozečku a pouze 20% neuronů (přibližně 16 miliard) najdeme v mozkové kůře (Van Essen, 2018). Mozková kůra obsahuje pouze pětinu (necelých 20%) mozkových neuronů, ale tvoří 80% mozkové tkáně, neboť kůra obsahuje bílou hmotu mozkovou, hojně neuronálních výběžků včetně dlouhých axonů

a větší neurony než mozeček (Van Essen, 2018). Anatomická a funkční organizace mozkové kůry je vysoce komplexní a současně variabilní a odráží se v jejím individualizovaném tvarovém uspořádání, kdy morfologie závitů mozkové kůry není plně identická ani u monozygotických dvojčat (Van Essen, 2018). Jedním z možných vývojových mechanismů, které by se mohly podílet na morfologii mozkové kůry (mozkové závitů a rýhy), by mohlo být mechanické pnutí (tenze) proliferujících a migrujících axonů a dendritů během mozkového vývoje (Van Essen, 2018).

Již před 20 lety prokázala například práce o Brocově motorickém centru řeči interindividuální variabilitu ve velikosti a lokalizaci Brodmannovy oblasti 44 a 45 (Amunts, 1999). Autoři zkoumali cytoarchitektoniku mozkové kůry, kdy signifikantní změny v buněčném uspořádání považovali za hranice Brodmannových oblastí 44 a 45 (Amunts, 1999). Tyto cytoarchitektonické hranice nekorelovaly přesně s makroskopickými hranicemi Brodmannových oblastí dle mozkových rýh (sulků) (Amunts, 1999). Rovněž byla prokázána vysoká interindividuální variabilita v cytoarchitektonickém buněčném uspořádání oblastí 44 a 45; intraindividuální bilaterální asymetrie v uspořádání v Brodmannově oblasti 44 korelovala s funkční lokalizací produkce řeči (Amunts, 1999).

Tyto práce ukazují na interindividuální variabilitu mozkového uspořádání, včetně odlišností mezi anatomickou a buněčnou rovinou. Sporns a kolegové si již ve své teoretické úvaze uvědomovali riziko vysoké variability dat během výzkumu. Předpokládali vysokou interindividuální variabilitu na všech konektomových úrovních danou vlivem prostředí a genetickou predispozicí, současně i intraindividuální variabilitu způsobenou dynamickým faktorem času (Sporns, 2005). S těmito variabilitami jako komplikacemi výzkumu mozkového konektomu je tedy nutné počítat a neměla by vědce odradit od jeho zmapování (Sporns, 2005). Jeden z hlavních cílů, které autoři zmiňují, je najít koreláty mezi anatomickou a funkční neuronální sítí a konkrétními kognitivními a behaviorálními funkcemi (Sporns, 2012). Toto by v důsledku mohlo objasnit principy mozkových dysfunkcí a poškození a současně i mozkových kompenzačních a reparačních mechanismů, včetně vlivu prostředí (Sporns, 2012).

2.3 Projekt lidského konektomu

Teoretická práce Spornse a jeho kolegů přispěla ke vzniku Projektu lidského konektomu (Human Connectome Project, dále jen HCP) zastřešeného a financovaného Národním Institutem Zdraví (National Institute of Health, dále NIH) ve Spojených státech v roce 2009 (Sporns, 2012). Primárním cílem konektomového projektu je zmapovat a ve vysokém rozlišení zobrazit síť nervových drah ve vztahu k mozkovým funkcím (Connectome Programs, 2018). Současně je cílem volný přístup odborné veřejnosti k databázi konektomových dat, což urychlí výzkum v oblasti konektomiky a umožní v budoucnu rychleji pochopit neurobiologickou podstatu lidského chování (Connectome Programs, 2018). Dostupnost dat a koordinaci výzkumných závěrů a vědeckých názorů zajišťuje Konektomový koordinační nástroj (Connectome Coordination Facility) na svých webových stránkách (Connectome Coordination Facility, 2011). Získaná a/nebo zpracovaná data jsou dostupná v konektomové databázi na <https://db.humanconnectome.org>, kdy obecná data ze zobrazovacích metod jsou veřejně dostupná, omezený přístup mají vědci k citlivým údajům včetně behaviorálních profilů, demografických dat a výsledků genotypizace (Van Essen, 2013).

Pod finanční i odbornou záštitou NIH vznikly v roce 2010 dva vědecké týmy určené pro 5ti-letý výzkumný projekt lidského konektomu (Connectome Programs, 2018). Jedním z týmů je „WU-Minn“ HCP konsorcium (Washington University ze St. Louis v Missouri, University of Minnesota a University of Oxford z Velké Británie) vedené Davidem Van Essenem a Kamilem Ugurbilem, jejichž hlavním výzkumným cílem je detailně zmapovat mozkový konektom u 1200 zdravých dospělých jedinců s využitím nejmodernějších neinvazivních zobrazovacích metod (Connectome Programs, 2018). Druhým z týmů je „MHG-UCLA“ HCP konsorcium (Massachusetts General Hospital/Harvard University a University of California Los Angeles /UCLA/) vedené Bruce Rosenem a Arthurem Togou (Connectome Programs, 2018).

Z HCP dat již vzešlo přes 100 vědeckých publikací (Connectome Programs, 2018). V příštím desetiletí očekává vědecký tým kolem konektomového projektu mnoho dalších vědeckých prací, neboť výzkumné záměry se rozšiřují o konektom a jeho změny během stárnutí a během různých onemocnění (Connectome Coordination Facility, 2011). Projekt lidského konektomu je považován za vysoce transformující pro psychiatrické a neurologické obory, neboť nám znalosti lidského konektomu umožní v budoucnu diagnostikovat mozkové okruhy a dráhy

podmiňující neurologické a psychiatrické poruchy a současně nám umožní detekovat změny v mozkové konektivitě v reakci na terapii (UCLA Brain Mapping Center, 2019).

2.3.1 „WU-Minn“ projekt lidského konektomu

WU-Minn projekt pracuje s konektomovými, behaviorálními a genetickými daty od 1200 zdravých, mladých dospělých ve věku 22 – 35 let (Van Essen, 2013). Zobrazení centrálního nervového systému v rámci „WU-Minn“ projektu je díky 7 Tesla přístroji magnetické rezonance, který byl pro výzkum přímo vyroben, v 100krát lepším rozlišení než je tomu u běžných zobrazovacích metod magnetickou rezonancí (NIH, 2009).

Do projektu jsou zahrnuta i monozygotická a dizygotická dvojčata s cílem objasnit dědičnost nervových spojení a drah, kdy největší shoda by měla být u geneticky identických monozygotických dvojčat (Van Essen, 2013). Dizygotická dvojčata nesdílejí shodnou genetickou informaci, nicméně sdílejí prenatální vývoj jako faktor vlivu prostředí (Van Essen, 2013). Statistické analýzy dat od monozygotických a dizygotických dvojčat a sourozenců z jednočetných těhotenství („non-twin“) umožní přiblížit podíl genotypu, sdíleného prostředí a nesdílených environmentálních faktorů na fenotypu, tedy na variabilitě nervových okruhů a drah (Van Essen, 2013). Ve vztahu mozkových okruhů k chování lze očekávat polygenní typ dědičnosti spíše než dominantní vliv jednoho či více genů, proto je nutné pracovat s větší kohortou zkoumaných jedinců, abychom byli schopni statisticky prokázat souvislosti mezi genotypem a fenotypem (Van Essen, 2013). Zahrnutí monozygotických a dizygotických dvojčat umožní pracovat s menší kohortou pacientů, zde konkrétně s 1200 zdravými dospělými jedinci (Van Essen, 2013).

Zobrazovací metody použité v rámci „WU-Minn“ výzkumu zahrnují 4 vyšetřovací modalitty: strukturální magnetickou rezonanci, funkční magnetickou rezonanci v klidové fázi, funkční magnetickou rezonanci při mozkové činnosti a difuzní magnetickou rezonanci (tzv. traktografii) (Van Essen, 2013). Všechny čtyři modalitty vyšetření magnetickou rezonancí byly provedeny u celé kohorty pacientů na identickém 3T (3 Tesla; kdy běžné přístroje magnetické rezonance používané v klinické praxi jsou většinou 1,5 Tesla skenery) přístroji na Washingtonské Univerzitě (Van Essen, 2013). Vedle těchto 4 modalit vyšetření magnetickou rezonancí

podstoupilo 200 jedinců z původní kohorty navíc ještě vyšetření magnetickou rezonancí na 7T (7 Tesla) skeneru na Univerzitě v Minnesotě (Van Essen, 2013). A skupina 100 jedinců z původní kohorty absolvovala navíc ještě kombinované vyšetření magnetoencefalografie a elektroencefalografie (MEG/EEG) v klidovém stavu a při mozkové činnosti (řešení úkolu) na Univerzitě St. Louis (Van Essen, 2013). Tato data byla analyzována ve spolupráci s univerzitními centry se specializací na magnetoencefalografii (MEG) v Chieti v Itálii, ve Frankfurtu nad Mohanem v Německu a v Nijmegen v Nizozemí (Van Essen, 2013). Výhodou MEG je větší časové rozlišení změn magnetických polí v řádech milisekund oproti řádu sekund u vyšetření magnetickou rezonancí (Van Essen, 2013).

Během dvoudenního vyšetřovacího protokolu na Washingtonské Univerzitě v St. Louis ve státě Missouri absolvoval každý jedinec výše popsané modality vyšetření 3T magnetickou rezonancí, extenzivní behaviorální testy a odběr vzorku krve nebo slin ke genotypizaci, kterou realizovali vědci na Rutgerské Univerzitě v New Jersey (Van Essen, 2013). Jedním z behaviorálních testů byl tzv. „NIH Toolbox“ (jedná se o registrovaný produkt, proto je název ponechán bez překladu) (Van Essen, 2013), což je testová baterie validovaná k vyšetření kognitivních, sensorických, motorických a emočních funkcí (Health Measures, 2019). Rovněž všichni jedinci absolvovali vyšetření zraku, pozornosti, paměti, fluidní inteligence (Ravenovy progresivní matice), emočního vnímání, prostorového vnímání a schopnosti seberegulace impulzivního chování (např. výběr mezi menší finanční odměnou ihned a větší finanční odměnou s odstupem času) (Van Essen, 2013; Barch, 2013). Byly doplněny informace o abusu návykových látek, kvalitě a kvantitě spánku, psychiatrická anamnéza a u žen anamnéza gynekologická (Barch, 2013).

2.3.2 „NIH TOOLBOX“

„NIH Toolbox“ (registrovaný produkt, proto je termín ponechán bez překladu) je validovaná testová baterie pro vyšetření chování ve čtyřech různých oblastech mozkových funkcí, kterými jsou kognice, emoční chování, motorické dovednosti a sensorické vnímání (Health Measures, 2019). Baterie je validována pro testování zdravých jedinců mezi 3 až 85 lety (Health Measures, 2019).

V roce 2006 byl v USA pod záštitou sekce Národního Institutu Zdraví pro neurovědecký výzkum (National Institute of Health Blueprint for Neuroscience Research) zahájen pod vedením Richarda Gershona projekt na vytvoření standardizovaných nástrojů k testování mozkových funkcí během neurovědeckého výzkumu (Health Measures, 2019). Tým složený z 250 vědců z téměř 80 institucí vytvořil validovanou testovou baterii určenou pro použití ve vědeckých výzkumech, v dlouhodobých epidemiologických studiích, intervenčních studiích, ale i v klinické praxi (Health Measures, 2019). Testová baterie pracuje s více než 1400 parametry, které prošly validací napříč celým věkovým spektrem, kdy studie zahrnovaly většinou 450-500 jedinců (celkově hovoříme o více než 16.000 testovaných jedincích) a výsledky byly statisticky porovnávány ke „zlatému standardu“ v rámci dané modality (Health Measures, 2019). NIH Toolbox je rozdělen na konkrétní testy dle jednotlivých modalit (kognice, emoce, sensorika, motorika) a rovněž dle věkových kategorií od 3 let do 85 let věku (Health Measures, 2019). Zvýšená pozornost byla věnována vývojové přiměřenosti testů pro věkové rozmezí od 3 do 7 let (Health Measures, 2019). Například test pro zhodnocení kognitivních funkcí pro děti ve věku od 3 do 4 let obsahuje vývojově přiměřené testování slovní zásoby, pozornosti, paměti a znalostí (např. třídění obrázků) (Health Measures, 2019).

Cílem tohoto projektu je sjednotit testové nástroje mozkových funkcí napříč různými výzkumy a tím zvýšit kvalitu a efektivitu statistické analýzy těchto dat napříč studii (Health Measures, 2019). Před vytvořením této testové baterie byly výzkumné nástroje používané k hodnocení mozkových funkcí nejednotné a ne vždy byly otestovány všechny 4 základní modality mozkových funkcí (kognice, emoce, sensorika, motorika) (Health Measures, 2019). NIH Toolbox baterie tedy vytvoří určitý společný komunikační kanál mezi jednotlivými výzkumnými týmy a projekty (Health Measures, 2019). Použití NIH Toolbox testové baterie v rámci Projektu Lidského Konektomu umožní do budoucna neomezené porovnávání těchto standardizovaných dat s novými daty z dalších výzkumných projektů o mozkovém konektomu (samozřejmě za předpokladu použití stejné testové baterie). Standardizace testů pro konkrétní věkové kategorie umožňuje kvalitní výzkum intraindividuální dynamiky testovaných mozkových funkcí v čase (Health Measures, 2019).

2.3.3 Nová kortikální mapa

Přesné zmapování mozkové kůry bylo dlouho nedosažitelné. Výzkumné projekty byly zaměřeny buď pouze na 1 neurobiologickou proměnnou (parcelace mozkové kůry například dle architektiky buněčného uspořádání či dle nálezů při funkční magnetické rezonanci) nebo pouze na část mozkové kůry (Glasser, 2016). Byla odhadována existence přibližně 50 až 200 korových oblastí dle různých modalit výzkumu (Glasser, 2016). Díky Projektu Lidského konektomu (Human Connectome Project, HCP) bylo na základě analýzy mozkové kůry na základě více modalit (viz výše) diskriminováno 180 kortikálních oblastí v každé hemisféře, což představuje 97 nových korových oblastí vedle 83 oblastí již dříve známých (Glasser, 2016).

Vedle odhalení nových kortikálních oblastí se ukázalo, že některé korové oblasti se mohou výrazně lišit ve své topografii mezi zdravými jedinci (Glasser, 2016). Atypická lokalizace některých korových oblastí byla prokázána při více modalitách zobrazení – v klidové fázi, při mozkových činnostech i na myelinových mapách. Jednou z oblastí, které vykazují interindividuální rozdíly v lokalizaci, je například malá area 55b ve frontálním kortexu, která je výrazně aktivována při testování řečových schopností – pochopení významu krátkého příběhu během funkční magnetické rezonance oproti klidovému stavu (Glasser, 2016; Barch, 2013). Tato interindividuální konektomová variabilita i mezi jedinci bez neurologických či psychiatrických onemocnění podporuje interindividuální variabilitu chování, včetně kognitivních funkcí (Barch, 2013). Například vyšší skóre inteligenčního kvocientu je asociované s kratšími mozkovými drahami a s vyšší a efektivnější globální konektivitou, zejména v prefrontálním kortexu (Barch, 2013).

V roce 2013 schválil Národní institut zdraví (National Institute of Health, ve zkratce NIH) pilotní projekty na výzkum konektomu od dětství po stáří (Connectome Coordination Facility, 2011). V roce 2016 byly na základě těchto pilotních dat podpořeny finální projekty lidského konektomu (Human Connectome Project, HCP) u dětí od narození do 5 let (kohorta o 500 subjektech), u dětí a dospívajících od 6 do 21 let (kohorta o 1200 subjektech) a u dospělých od 36 let do 100 let (kohorta o 1200 subjektech) (NIH Blueprint, 2019). Těmito 3 projekty bude pokryta věková škála výzkumu mozkového konektomu od narození až do 100 let, neboť původní „WU-Minn“ projekt zahrnuje věkové spektrum zdravých mladých dospělých od 21 do 35 let věku (viz výše). Výzkum mozkového konektomu u zdravých jedinců napříč věkovými kategoriemi umožní

vizualizovat změny mozkové konektivity během dynamického kognitivně-behaviorálního vývoje u dětí, během hormonálních změn v pubertě u adolescentů a změny v konektivitě vlivem fyziologického stárnutí.

2.3.4 Opožděné dozrávání prefrontální kůry u dětí s ADHD

V rámci výzkumných projektů zaměřených na zobrazení mozkové kůry pod záštitou Národního Institutu Zdraví (National Institute of Health, NIH) byla realizována i zajímavá studie u dětí se syndromem poruchy pozornosti a hyperaktivity (ADHD) (Shaw, 2007). Dle různých zdrojů může být spoluvýskyt syndromu PAS a syndromu ADHD přítomen v 35-85% případů PAS, dle metaanalýzy Berenguera-Fornera je syndrom ADHD současně přítomen u přibližně třetiny osob s diagnosou PAS (Thorová, 2016). Zde se jednalo o prospektivní studii u 223 dětí se syndromem ADHD a u 223 kontrol, tedy typicky se vyvíjejících dětí, ve věku od 5 do 15 let, během které bylo realizováno 824 zobrazení centrálního nervového systému magnetickou rezonancí (Shaw, 2007). Na základě měření šíře mozkové kůry ve více než 40.000 bodech byl vědecký tým schopen konstruovat trajektorii růstu mozkové kůry v každém z těchto bodů, kdy tato trajektorie typicky stoupá během dětství a následně klesá během adolescence (Shaw, 2007). Jako index zrání mozkové kůry byl považován nejvyšší bod (peak) na této růstové křivce, který prokázal výrazné opoždění v dozrávání mozkové kůry u dětí s ADHD (Shaw, 2007). I přes opožděné zrání byla nicméně i u dětí s ADHD zachována fyziologická hierarchie v dozrávání jednotlivých korových oblastí od senzoričkových oblastí po korové oblasti asociované s vyššími kognitivními funkcemi (Shaw, 2007). Medián věku dozrání prefrontální kůry (růstová trajektorie na svém maximu ve více než 50% korových bodů) byl 7,5 let pro neurotypicky se vyvíjející děti a 10,5 let pro děti se syndromem hyperaktivity a poruchy pozornosti (Shaw, 2007). Tato práce neobjasňuje etiopatogenezi syndromu ADHD. Nicméně zobrazuje a objektivizuje neuroanatomii opožděného dozrávání mozkové kůry a zejména její prefrontální části u jedinců s ADHD. Prefrontální kortex představuje třetinu mozkové kůry a je hustě propojen s ostatními korovými oblastmi a s hipokampem (centrem paměti) (Sweatt, 2010). Prefrontální kůra je odpovědná za například pracovní paměť, udržení pozornosti, schopnost emoční seberegulace či schopnosti plánovat a rozhodovat. Můžeme tedy říci, že mozková kůra u dětí s ADHD kopíruje dynamiku zrání korových oblastí u neurotypicky se vyvíjejících dětí, nicméně se značným

časovým opožděním. Vezmeme-li v úvahu zejména věk zahájení školní docházky, je toto opoždění velmi významné. Například pro pouhé krátkodobé zapamatování i několikamístného čísla nám stačí krátkodobá paměť, ale pro aritmetické výpočty typu sčítání či násobení bez vizuální či jiné podpory je již potřeba pracovní paměť, za kterou je odpovědná právě prefrontální kůra (Sweatt, 2010). Díky výzkumu mozkového konektomu bychom měli být v nejbližších letech schopni objektivizovat efektivní pedagogicko-terapeutické strategie v rámci podpůrných opatření pro tyto děti tak, abychom efektivně podpořili zrání jejich mozkové kůry (optimálně adekvátním pedagogickým působením), zlepšili jejich kvalitu života a kvalitu jejich vzdělávání i přes primárně opožděnou trajektorii mozkového dozrávání. V optimálním případě budeme v budoucnu schopni opožděnému zrání mozkové kůry předcházet, eventuálně ho budeme schopni kauzálně léčit díky znalostem etiopatogenetických mechanismů této neurovývojové poruchy.

2.4 Využití mozkového konektomu jako biologického markeru v diagnosticko-terapeutickém procesu u poruch autistického spektra a dalších neurovývojových syndromů

Jsem optimista a věřím, že makrokonektomika přinese do neurologických a zejména psychiatrických oborů objektivizaci diagnostického a terapeutického procesu, která je v medicínských oborech mimo psychiatrii dnes běžná. Osobně se domnívám, že znalosti o mozkovém konektomu budou mít pro neurologické a psychiatrické obory postupně stejně zásadní vliv, jaký měla biopsie ledvin a histopatologické klasifikace pro rozvoj nefrologické diagnostiky a terapie v druhé polovině 20. století (viz kapitoly dříve). Jsme samozřejmě pouze na počátku výzkumného procesu, kdy máme první data od zdravých dospělých dobrovolníků a začíná výzkum konektomiky v dětství, v adolescenci a ve stáří a u některých nemocí (například u epilepsie či Alzheimerovy choroby) (Connectome Coordination Facility, 2011). Komplexnost a současně velká individualita každého centrálního nervového systému tento výzkum neusnadňuje.

Výhodou vyšetření mozkového konektomu je, oproti například bioptickému odběru tkáně z ledviny, její neinvazivnost. Nevýhodou je nutnost spolupráce během vyšetření v tunelu přístroje magnetickou rezonancí. V rámci Projektu lidského konektomu (HCP, Human Connectome Projekt) absolvovali i zdraví, mladí jedinci nejprve trénink na modelu přístroje z důvodu

habituace na pobyt v tunelu magnetické rezonance a z důvodu nácviku instrukcí před samotným vyšetřením (Van Essen, 2013). Současně ale výzkumný projekt mozkového konektomu UNC/UMN (University of North Carolina/University of Minnesota) u pediatrických subjektů od narození do 5 let ukazuje, že funkční vyšetření mozku magnetickou rezonancí je možné bez sedace i u velmi malých dětí, při úspěšnosti zrealizovaných vyšetření 81% (NIH Blueprint, 2019). Při výzkumu mozkového konektomu u osob s neurovývojovými syndromy, včetně syndromu PAS, může být vyšší riziko nespolupráce, úzkostných stavů nebo například klaustrofobie během testování. Nicméně i zde jsem optimista a věřím, že tento projekt bude realizovatelný díky zkušenostem z předcházejících výzkumů za podmínky kvalitního nácviku chování a spolupráce během vyšetření.

Konektomová data, jako biologický marker, umožní lépe stanovit diagnostické a terapeutické, „na důkazech založené“, algoritmy pro konkrétní vývojové poruchy a psychopatologie. Na velmi podobném principu a s podobnou myšlenkou individualizované diagnostiky a terapie již pracují behaviorální analytici v rámci aplikované behaviorální analýzy (Applied Behavior Analysis, dále ABA). ABA pracuje s testovými bateriemi (např. s VB-MAPP škálou; podrobněji viz kapitola o VB-ABA), které umožňují vstupní diagnostiku chování konkrétního jedince a průběžnou evaluaci efektivity individualizovaného terapeutického, zde behaviorálního, procesu. Doplnění diagnosticko-terapeutických postupů ABA terapie o konektomová data by přineslo další objektivizaci diagnostického a terapeutického procesu i v rámci aplikované behaviorální analýzy. Stále zde nehovoříme o kauzální diagnostice ani terapii, nicméně bychom mohli být schopni přiřadit konkrétní behaviorální profily jedince ke konkrétnímu mozkovému konektomu, jako biologickému korelátu chování. Mohli bychom rovněž porovnat, zda se změnou v chování dochází i ke změně v mozkovém makrokonektomu a zda, eventuálně za jakých terapeutických podmínek a protokolů, jsou tyto změny trvalé. Vyšetření mozkového konektomu by v budoucnu samozřejmě mohlo přispět k objektivizaci terapeutického efektu i dalších pedagogicko-terapeutických vlivů.

3 Mikrokonektom a neurobiologie učení

Doposud jsem se v diplomové práci zabývala výzkumem makrokonektomu, který reprezentuje strukturální a funkční mozkové dráhy a spojení v rámci mozkové kůry a který je možné detailně zobrazit pomocí moderních zobrazovacích metod. Jsou dostupná první velmi zajímavá data od zdravých mladých dospělých jedinců, která odhalují nové korové oblasti a potvrzují vysokou interindividuální variabilitu mozkového konektomu. K pochopení neurovývojové patologie je nejprve nutné doplnit výzkum o dynamiku fyziologických změn mozkového konektomu napříč věkovými kategoriemi, který již byl rovněž zahájen.

Přesné etiopatogenetické mechanismy ani neuroanatomické koreláty k jednotlivým neurovývojovým syndromům, včetně syndromu PAS, tedy prozatím neznáme. Nicméně jsme schopni v různé míře ovlivňovat a kompenzovat deficity a bariéry, asociované s těmito neurovývojovými syndromy, vlivem prostředí, tedy pedagogicko-terapeutickými postupy. Mezi efektivní terapie neurovývojových poruch, včetně syndromu PAS, patří „na důkazech založené“ postupy aplikované behaviorální analýzy (Applied Behavior Analysis, dále ABA) (Smith, 2013). Efekt ABA terapie na kompenzaci deficitů a dysfunkcí v rámci neurovývojových syndromů, včetně syndromu PAS, můžeme kvantifikovat pomocí měřitelných dat a změn observovatelného chování (Sundberg, 2014; Smith 2013). Přesné neurobiologické mechanismy účinku ABA terapie a dalších pedagogických vlivů na centrální nervový systém a jeho jednotlivé subsystemy u neurovývojových poruch ale zatím rovněž neznáme.

Máme nicméně k dispozici dnes již vcelku extenzivní vědecká data o neurobiologii učení a paměti na mikrokonektomové úrovni u zvířat, která silně podporují zcela zásadní úlohu environmentálních vlivů, včetně vlivů pedagogických, na kompenzaci neurovývojových deficitů (Sweatt, 2013). Zajímavou problematikou mikrokonektomových změn v důsledku environmentálního působení a problematikou učení a paměti se budu zabývat v následujících kapitolách této diplomové práce. Vědecké znalosti o neurobiologii učení a paměti navíc podporují mnohé postupy a algoritmy používané v rámci aplikované behaviorální analýzy, která je využívána k terapii neurovývojových syndromů, včetně syndromu PAS.

3.1 Prostředí nebo genetika?

Za jeden z významných neurobiologických experimentů, který zkoumá význam prostředí a genetiky na mozkové funkce, je považována vědecká práce z Princetonské Univerzity, kdy genetickou modifikací NMDA receptoru v hipokampu myši došlo u těchto myši ke snížené kapacitě paměti (Rampon, 2000; Sweatt, 2010). Konkrétně došlo u těchto experimentálních hlodavců ke sníženému poznávání předmětů, snížené čichové diskriminaci a čichové paměti, ke snížené paměti podmíněného strachu z konkrétního prostředí spojeného s averzivním stimulem (Rampon, 2000). Předpokládá se, že NMDA receptor hraje zásadní roli v mechanismech paměti a strukturální plasticitě mozku v důsledku nových zkušeností (Sweatt, 2010).

Princetonský tým ve svém experimentu prokázal signifikantní zlepšení kapacity paměti a učení u myši exponovaných prostředí bohatému na sensorické podněty i přes jejich geneticky předurčený deficit NMDA receptoru v hipokampu (Rampon, 2000). V důsledku interakce s prostředím bohatým na sensorické stimuly došlo k biochemickým a morfologickým změnám v různých oblastech centrálního nervového systému těchto myši (Rampon, 2000). Konkrétně se zvýšila hustota dendritů neuronů a synaptických spojů v hipokampu myši trénovaných v sensoricky bohatém prostředí, oproti kontrolám (Rampon, 2000) Trénink probíhal ve speciálních boxech 3 hodiny denně po dobu 2 měsíců, kdy prostředí bylo obohaceno pravidelně obměňovanými hračkami, běhacími koly a domečky (Rampon, 2000).

Tato studie ukazuje, že aktivita NMDA receptoru je důležitá, nikoliv však esenciální, pro tvorbu nových nervových synapsí v důsledku stimulace prostředím (Sweatt, 2010; Rampon, 2000). Ukazuje, že i geneticky předurčený deficit paměti může být kompenzován intenzivním tréninkem v sensoricky bohatém prostředí (Sweatt, 2010). Ukazuje obrovskou flexibilitu a adaptabilitu mozkových funkcí na okolní prostředí (Sweatt, 2010). Rozdílné vlivy prostředí na každého z nás, velmi pravděpodobně, signifikantně spolupodmiňují i vysokou interindividuální variabilitu mozkového konektomu. Osobně se domnívám, že tato výzkumná práce je zcela zásadní nejen pro neurobiologický výzkum, ale i pro celou pedagogickou oblast, neboť podporuje kardinální roli pedagogického působení jako faktoru prostředí v kompenzaci poruch učení, včetně poruch učení u neurovývojových syndromů.

Můžeme tedy říci, že ve sporu vlivu prostředí versus genetiky na chování můžeme považovat prostředí za významnější faktor? Neurobiologický výzkum posledních let ukazuje, že v tomto sporu není výherce, neboť prostředí a DNA formují chování organismů v těsné spolupráci (Sweatt, 2010). Mechanismy, které ovlivňují genovou expresi v důsledku působení environmentálních faktorů, se zabývá epigenetický výzkum. Co je epigenetika a epigenom? Víme, že genom je definovaný jako DNA se svým genetickým kódem nukleotidových sekvencí. Epigenom představuje chemické změny DNA a histonů, které modifikují expresi konkrétních genů; epigenom můžeme přeložit jako nacházející se „nad genomem“ (Sweatt, 2010).

Termín epigenetika použil poprvé Waddington již v roce 1957 ve své vědecké práci v rámci vývojové biologie, aby se pokusil v teoretické rovině vysvětlit různé buněčné fenotypy v organismu při stejné DNA obsažené v každé této buňce (Sweatt, 2013). Konkrétně, nervová buňka obsahuje stejnou DNA jako například jaterní buňka, ale i přes plnou shodu v sekvenci DNA mají jaterní a nervová buňka odlišný vzhled i odlišnou funkci, kterou si navíc udrží za fyziologických okolností po celý život organismu (Sweatt, 2013). Jaterní a nervová buňka přepisují odlišné DNA sekvence a produkují tedy různé proteiny s různou funkcí, které pak definují jejich různé buněčné fenotypy (Sweatt, 2013). Zjednodušeně můžeme říci, že jaterní buňka má „funkční“ pouze některé geny, ze kterých jsou díky genetickému přepisu produkovány pouze proteiny s konkrétními funkcemi typickými pro jaterní buňku. Jiné buňky organismu mají aktivní jiné geny a produkují jiné proteiny. Waddington použil termín epigeneze pro určitou teoretickou koncepci mechanismů, které operují „nad geny“ a ovlivňují různou expresi genů, různou produkci proteinů a různé buněčné fenotypy v organismu (Sweatt, 2013). Epigenetické mechanismy učení a paměti hrají důležitou úlohu i během vývoje a zrání centrální nervové soustavy (Sweatt, 2010).

Pokrok v oblasti výzkumu epigenetiky je za posledních 15-20 let obrovský a dnes již známe mnohé epigenetické mechanismy na buněčné i molekulární úrovni (například modifikace chromatinu či methylace DNA). Je to právě epigenetika a epigenom, které spojují vlivy genetických a environmentálních faktorů na chování organismů v jeden funkční celek (Sweatt, 2013).

3.2 Učení jako změna chování vyvolaná podnětem prostředí

Učení je zásadní pro přežití organismu a je definováno jako změna behaviorální odpovědi vyvolaná environmentálním stimulem (Sweatt, 2010). Tedy, podnět prostředí vyvolá změnu v chování, kdy původní („baseline“) chování je nahrazeno chováním novým v důsledku tohoto environmentálního faktoru (Sweatt, 2010).

Sekvenčně bychom mohli princip učení popsat takto:

původní („baseline“) chování => podnět prostředí => nové chování

Změny v chování organismu jsou manifestací změn nervové aktivity na úrovni neuronů a jejich synapsí (Sweatt, 2010). Synaptické změny asociované se změnou chování (tj. učením) mohou být ve smyslu plus i minus; hovoříme pak o synaptické iniciaci u nově vzniklých synapsí a synaptické depresi při zániku synapsí již existujících (Sweatt, 2010). Schopnost synaptických spojů reagovat změnou na environmentální podněty se nazývá synaptickou plasticitou a umožňuje učení a jeho paměťové uchování (Sweatt, 2010).

Na subcelulární úrovni, podnět z prostředí způsobí chemické změny neuronální DNA a/nebo histonů, což ovlivní genovou expresi v těchto nervových buňkách s následnou změnou v neurochemických pochodech (Sweatt, 2013). Takto alterované neurochemické pochody podmiňují změny v nervové aktivitě, které ve finále manifestují jako observovatelná změna chování (Sweatt, 2013). Toto platí i pro pedagogické působení, které chemickými změnami neuronální DNA ovlivní expresi konkrétních genů, s následnou změnou nervové aktivity a chování. Můžeme tedy říci, že učení a paměť jsou epigeneticky modifikovatelné.

Paměť může být dělena dle časového hlediska na krátkodobou a dlouhodobou. Trvání paměti koreluje s četností environmentálního podnětu modifikujícího chování; kdy jednorázová expozice podnětu prostředí vyvolá krátkodobou paměťovou stopu v řádu minut a opakované stimulační tímto podnětem mohou podmínit trvání paměti po dobu hodin až dní (Sweatt, 2010). Jedná se tedy o stupňovanou odpověď nervového systému v závislosti na četnosti environmentální expozice (Sweatt, 2010). V behaviorální rovině toto znamená, že opakovaná expozice stejnému environmentálnímu podnětu vyvolá dlouhodobé změny chování (Sweatt, 2010). S tímto

neurobiologickým mechanismem pracují různé pedagogické modely učení, velmi efektivně pak s nimi pracují modely behaviorální.

U neurovývojových syndromů neznáme ve většině případů etiopatogenetické mechanismy jejich vzniku, neznáme tedy ve většině případů ani kauzální mechanismy vývojového opoždění. Můžeme ale předpokládat, že mechanismy paměti a učení budou v různém rozsahu a intenzitě u neurovývojových syndromů alterovány. Deficity paměti a učení jsme nicméně schopni do různé míry kompenzovat adekvátním pedagogickým působením, jak demonstruje například aplikovaná behaviorální analýza (Sundberg, 1998; Smith, 2013; Lovaas, 1987).

Primárně se tedy v rámci pedagogicko-terapeutického působení musíme ptát, jakou četnost expozice environmentálnímu (pedagogickému) podnětu bude potřebovat každý konkrétní jedinec s neurovývojovým opožděním k tomu, abychom vyvolali změnu v synaptické plasticitě mozku a tedy i změnu v chování? Musíme počítat s tím, že četnost expozice se bude lišit významně mezi jednotlivci, tedy interindividuálně, ale i mezi jednotlivými pedagogickými podněty či jejich různými kategoriemi, tedy intraindividuálně. Při pedagogické práci s jedinci s neurovývojovými syndromy může být zapotřebí vysoké četnosti opakování environmentálního stimulu k docílení trvalé změny chování, tedy učení. Na jedné straně, je dobré nezapomínat, že pravidelná a četná expozice environmentálním stimulům vyvolala konektomové a behaviorální změny i u myších modelů s geneticky alterovanými mechanismy učení (Rampon, 2000). Na druhé straně bychom měli, vedle pedagogických cílů, klást důraz na kvalitu života konkrétního jedince s neurovývojovým postižením, uvědomovat si nutnost rovnováhy mezi učením a odpočinkem či mezi povinnostmi a zábavou. Měli bychom být schopni přijmout fakt, že některé deficity mohou zůstat deficitními i přes vyčerpání všech terapeutických možností.

3.3 Klasické neboli asociační podmiňování jako forma učení

Reflex je základní funkční jednotkou nervového systému. Vedle nepodmíněných reflexů, které mají pro nás zejména ochranný význam (např. reflex dávivý, kašlací, kýchací, mrkací), existují učením podmíněné reflexy, které vznikají v důsledku působení environmentálního stimulu. Hovoříme o klasickém neboli asociačním podmiňování I. P. Pavlova, které Pavlov demonstroval ve svém známém experimentu se psem.

V experimentu Pavlov asocioval nepodmíněný podnět jídla (unconditioned stimulus, dále US), který vedl ke slinění psa – nepodmíněné odpovědi (unconditioned response, dále UR), s neutrálním zvukovým podnětem zazvonění zvonkem (Sweatt, 2010). Pavlov prezentoval psovi nepodmíněný stimulus US (jídlo) i neutrální zvukový podnět (později podmíněný CS) současně a pes byl pasivním příjemcem těchto dvou environmentálních podnětů (Sweatt, 2010). Během experimentu se ze zvukového signálu stal postupně podmíněný stimulus (conditioned stimulus, dále CS), který vedl ke slinění psa i bez prezentace jídla (conditioned response, dále CR) (Sweatt, 2010). Slinění bylo nejprve nepodmíněným reflexem (UR) na předložené jídlo a následně bylo slinění podmíněnou behaviorální odpovědí organismu (CR) na původně neutrální zvukový podnět (Sweatt, 2010). Změna chování je shodná v reakci na nepodmíněný i podmíněný environmentální podnět. Pes ve svém původním chování neslinil. V důsledku nepodmíněného podnětu (US) a následně i v důsledku podmíněného podnětu (CS) z prostředí začal slinit. Klasické podmiňování jako forma učení umožňuje asociovat souvislosti a příčiny s následky a je důležité pro přežívání organismů a adaptaci na nové prostředí (Sweatt, 2010).

3.3.1 Chuťová averze jako forma asociačního učení

Mezi podmíněné asociační učení patří chuťová averze (Sweatt, 2010), o které bych se ráda zmínila z důvodu vysokého výskytu zažívacích potíží u dětí/jedinců se syndromem PAS. Údaje o prevalenci zažívacích symptomů a gastrointestinálních patologií v souvislosti PAS jsou v literatuře nejednotné (Holingue, 2018). Dle metaanalýzy 144 studií pojednávajících o zažívacích obtížích u osob se syndromem PAS je medián prevalence zácpy 22%, průměrných obtíží 13% a kombinace zažívacích obtíží 47% (Holingue, 2018).

Chuťová averze má výjimečné postavení mezi ostatními typy učení, neboť je kritická pro přežití organismů (Sweatt, 2010). Obecně, pokud dojde k rozvoji zažívacích či jiných potíží v časové souvislosti (i několika hodin) s prvním požitím nové chuti, vznikne vůči této chuti dlouhodobá, i celoživotní, averze (Sweatt, 2010). Pokud se v souvislosti s rozvojem zažívacích obtíží nejedná o novou chuť, ke vzniku silné a dlouhodobé chuťové averze nedojde díky mechanismu latentní inhibice, viz dále kapitola o latentní inhibici (Sweatt, 2010). Chuťová averze je tedy selektivní pro nové chutě, což implikuje, že někde v centrálním nervovém systému

musí být detektor nových chutí (Sweatt, 2010). Chuťová averze se vymyká pravidlu stupňované odpovědi nervového systému dle četnosti environmentální expozice (viz výše – čím čtenější expozice environmentálnímu faktoru, tím dlouhodobější behaviorální změna), neboť celoživotní paměťová averzivní stopa vznikne po jediném požití nové chuti (Sweatt, 2010).

Výskyt zažívacích obtíží u jedinců s PAS je, jak již bylo výše uvedeno, vysoký. V rovině teorie, chronické zažívací obtíže mohou být přítomny už v období rozšiřování jídelníčku o nové chutě v batolecím a předškolním věku. Souběžné chronické zažívací obtíže při tomto přísunu nových chutí v raném vývoji jedince s PAS by mohly teoreticky vést k silným celoživotním chuťovým averzím a přispívat k výrazně selektivnímu jídelníčku u těchto jedinců. Selektivní jídelníček ohrožuje jedince s PAS rizikem malnutrice, která může být příčinou další deteriorace klinického stavu těchto osob. Existují programy VB-ABA intervencí, které efektivně pracují s postupným odbouráváním chuťových averzí a rozšiřováním jídelníčku.

3.3.2 Funkční osa mezi „střevem a mozkiem“ („gut-brain“ axis)

Problematika patologie zažívacího traktu u osob s PAS je rozsáhlá a dlouhodobě vědecky opomíjená. Nicméně výzkumy posledních let ukazují, že mikrobiální osídlení zažívacího traktu (tzv. střevní mikrobiom) by mohlo u některých jedinců ovlivňovat behaviorální symptomatologii PAS přes funkční osu mezi „střevem a mozkiem“ („gut-brain“ axis) (The Integrative Human Microbiome Project, 2019; Sharon, 2019). Střevní mikrobiomy od neurotypicky se vyvíjejících jedinců se liší od střevních mikrobiomů od jedinců s PAS (Sharon, 2019). Tým vědců transplantoval střevní mikrobiota od lidských dárců s PAS a od neurotypických lidských dárců sterilním myším bez mikrobiálního osídlení (Sharon, 2019). Kolonizace „PAS“ mikrobiomem od „PAS“ dárců vyvolala behaviorální symptomatologii PAS u těchto myší, konkrétně změny v sociálním a repetitivním chování (Sharon, 2019). „PAS“ chování je pravděpodobně ovlivněné neuroaktivními metabolity „PAS“ střevního mikrobiomu. Tento „PAS“ metabolom představuje soubor nízkomolekulárních látek, metabolitů, které v tomto případě mohou mít neuroaktivní efekt. V mozku má PAS metabolom potenciál evokovat epigenetické změny v expresi genů, které mají prokázanou asociaci s PAS, což vede k alterované nervové vzrušivosti (Sharon, 2019). Terapie „PAS“ myší změnou jejich mikrobiomu, a sekundárně tedy i jejich metabolomu, vedla ke

zlepšení jejich behaviorální PAS symptomatiky (Sharon, 2019). Zjednodušeně řečeno, „PAS“ mikrobiom produkuje neuroaktivní „PAS“ metabolom, který přes epigenetické změny genomu v nervových buňkách modifikuje „neurotypický“ mozkový konektom na „PAS“ mozkový konektom, který klinicky manifestuje jako „PAS“ behaviorální symptomatika.

Tato studie opět potvrzuje komplexní propojení jednotlivých „omů“ a masivní epigenetický vliv prostředí na funkce centrálního nervového systému, tedy na mozkový konektom. Hovořím o vlivu prostředí, neboť střevní mikrobiom je modifikovatelný dietními změnami (The Integrative Human Microbiome Project, 2019). Intenzivní výzkum mikrobiomu, metabolomu, genomu, epigenomu a mozkového konektomu pomůže objasnit souvislosti mezi behaviorálními symptomy PAS a patologiemi zažívacího traktu, včetně střevního mikrobiomu. Rovněž tento výzkum pomůže objasnit mechanismus účinku dietních intervencí na změny střevního mikrobiomu a metabolomu a jejich terapeutické využití při modifikaci „PAS“ mozkového konektomu.

3.4 Operantní podmiňování a pozitivní posilnění jako silný mechanismus podpory učení

B. F. Skinner definoval změnu chování (tj. učení) u operantního podmiňování jako volní motorickou odpověď (například klovnutí holuba) na environmentální stimulus; jedná se tedy o „aktivní“ změnu v chování oproti reflexnímu a pasivnímu slinění u psa v experimentu I. P. Pavlova (Sweatt, 2010). Podmiňování tedy rozlišujeme klasické a operantní dle typu behaviorální odpovědi na environmentální stimulus, ale jedná se spíše o arbitrární dělení pro experimentální účely, neboť buněčné a molekulární mechanismy budou velmi pravděpodobně velmi podobné či shodné pro oba typy podmiňování (Sweatt, 2010). Pavlovův reflex je v podstatě typem učení asociovaného s pozitivním posilněním (positive reinforcement), kdy jídlo funguje jako efektivní nepodmíněný stimulus pouze za podmínky, že pes není přesycený jídlem (Sweatt, 2010). V případě přesycení může jídlo působit averzivně, což ukazuje na funkční relativitu pozitivního posilnění (positive reinforcement) za různých motivujících operací (zde např. jídlo při hladu/deprivaci a jídlo při přesycení) (Sweatt, 2010).

Klasickým příkladem Skinnerova operantního podmiňování je laboratorní pokus s potkanem, kterému v experimentálním boxu vypadne z dávkovače granule jídla ihned po každém zmáčknutí

páčky (Sweatt, 2010). Konkrétně, u nenasyceného potkana povede odměna granulí jídla ihned po zmáčknutí páčky k pozitivnímu posílení tohoto chování (mačkání páčky) v budoucnu, tedy frekvence tohoto chování (mačkání páčky) se bude v budoucnu zvyšovat (Sweatt, 2010). Granule jídla je pro nenasyceného potkana tzv. pozitivním posilňovačem (positive reinforcer), nebo krátce posilňovačem (reinforcer) (Cooper, 2007). Zjednoduším-li princip motivujících operací (motivating operations, MO), lze říci, že stav nasycení potkana bude významně ovlivňovat sílu posilňovače. Granule jídla bude do budoucna působit jako pozitivní posilňovač chování (mačkání páčky) u hladového potkana, nikoliv u potkana přesyceného.

Obecně, o behaviorálním principu pozitivního posílení hovoříme, když určité chování je následováno pozitivním posílením, které do budoucna zvýší frekvenci tohoto chování (Cooper, 2007). Pozitivní posílení je nejdůležitější a nejvíce aplikovaný behaviorální princip (Cooper, 2007). Neurobiologicky, frontální kůra, amygdala a nucleus accumbens (párové jádro bazálních ganglií) jsou oblasti mozku důležité pro pozitivní posilňování učení, pro práci s motivací a s odměnou (Sweatt, 2010). Zjednodušeně, nejprve frontální kůra zpracuje senzorické vjemy přicházející z prostředí, amygdala těmto vjemům přiřadí náboj pozitivního či negativního posílení a nucleus accumbens realizuje adekvátní motorickou odpověď v konkordanci s typem posílení (Sweatt, 2010).

3.4.1 Vliv pozitivního posílení na chování žáků

Již v 60. letech minulého století byly provedeny behaviorální studie v rámci školní výuky, které prokazují silný vliv pozitivního posílení na chování žáků (Cooper, 2007). Klasickým příkladem je studie se studenty základní školy, kteří před zahájením studie vykazovali rušivé chování v rámci třídy a slabé školní výkony (Cooper, 2007). Cílové chování pro tyto žáky bylo v základních principech definováno jako sledování výuky (učitele, jeho výkladu, výukových materiálů) a aktivní zapojení do výuky (plnění úkolů, odpovědi na dotazy učitele), kdy žák současně vzorně sedí v lavici (Cooper, 2007).

V rámci studie se nejprve zanesla data původního („baseline“) chování žáka i učitele, kde u žáků bylo přítomné problémové chování a pozornost učitele vůči žákům byla většinou ve formě zadávání úkolů a upomínání k pozornosti (Cooper, 2007). Data původního chování byla

interpretována učiteli, který následně změnil své chování dle konkrétních protokolů (Cooper, 2007). Ve třídě byl přítomen v rámci behaviorálního výzkumu pozorovatel, který dle přesných protokolů signalizoval učitel, kdy má dát žákům pozitivní pozornost – učitel žáka verbálně či neverbálně pochválil, věnoval mu pozornost či jinou formu sociálního posilnění (Cooper, 2007). Protokoly aplikované v rámci výzkumu zahrnovaly následující: Kdykoliv se žák aktivně věnoval studiu po dobu 1 minuty, učitel dostal od pozorovatele signál (skrytý pro žáka), aby se k žákovi přiblížil a věnoval mu pozornost a pochvalu typu „Výborná práce!“, „Vidím, jak pěkně pracuješ!“; kdykoliv se žák choval rušivě, učitel přestal žákovi pozornost poskytovat (Cooper, 2007).

Efekt učitelovy pozornosti na chování žáků byl signifikantní, kdy například jeden z těchto žáků věnoval pozornost studiu ve 25 % zkoumaného času před intervencí a v 70 % po první intervenci (Cooper, 2007). Poté následovaly další fáze výzkumu, kdy chování učitele se vrátilo k původnímu („baseline“) chování, následně byl žák opět chválen a sycen pozorností dle protokolů a postupně byla odbourána signalizace učiteli pozorovatelem, kdy má poskytovat žákovi pozornost (Cooper, 2007). Vzorné studijní chování se na úplném konci výzkumu u tohoto žáka pohybovalo na téměř 80 % zkoumaného času; sám učitel pozoroval snížené rušivé chování a zlepšené studijní výsledky u tohoto žáka (Cooper, 2007).

Tedy, intervence v rámci třídy založená na pozitivním posilnění (pozornost, pochvala) žádoucího chování (studuje, věnuje pozornost výuce) toto žádoucí chování do budoucna zvýšila. Pokud by pozornost (včetně pozornosti ve smyslu pokárání či napomenutí) byla poskytována během rušivého chování tohoto žáka, bylo by do budoucna posilováno toto nežádoucí, rušivé chování.

3.4.2 Správné načasování pozitivního posilnění

Odměna a pozitivní posilnění (positive reinforcement) hraje tedy významnou roli při změnách lidského chování, při práci s motivací a s učením, na čemž se shodnou pedagogové, neurovědci i behavioristé (Petty, 2013; Sweatt, 2010; Cooper, 2007). Aby konkrétní chování mohlo být posíleno, stimulus posilnění musí přijít časově co nejdříve po tomto konkrétním chování, optimálně ihned (Cooper, 2007). V pedagogické praxi toto znamená, že pozitivní posilnění

chování (pochvala, dobrá známka) by mělo nastat bezprostředně po ukončení úkolu, aby bylo toto posílení co nejefektivnější (Petty, 2013). Načasovat správně posílení v rámci pedagogického působení ve třídě není jednoduchý úkol, nicméně je realizovatelný. Žáci s různými deficity dovedností a učení budou i z tohoto důvodu profitovat z individuální výuky, optimálně v poměru 1 žák : 1 terapeut/ pedagog/ asistent pedagoga. Okamžité ohodnocení úkolu umožňuje rovněž okamžitou korekci eventuální chyby, což je v souladu s principem bezchybného učení (errorless teaching, podrobněji viz následující text o vyhasínání).

Masivně je princip pozitivního posílení se správným načasováním využíván i při práci s jedinci s PAS a dalšími neurovývojovými syndromy v rámci aplikované behaviorální analýzy napříč celým spektrem rozvoje řečových, sociálních i akademických dovedností a odstraňování bariér učení (podrobněji viz kapitola 5.3 o aplikované behaviorální analýze).

3.5 Potlačení paměti – zapomínání, vyhasínání a latentní inhibice

Jak jsem již zmínila v předchozích statích této kapitoly, asociační neboli klasické podmiňování je zásadní pro přežití organismů, neboť umožňuje adaptaci organismu na stimulační prostředí (Sweatt, 2010). Pro případy, kdy dojde ke změně prostředí, potřebuje mít mozek adaptační mechanismy, jak naučené asociace „vypnout“ (Sweatt, 2010). Mezi tyto mechanismy patří zapomínání (forgetting) a vyhasínání (extinction) (Sweatt, 2010). U principu latentní inhibice je nové učení primárně suprimováno na základě předchozí zkušenosti (Sweatt, 2010).

3.5.1 Princip vyhasínání

Při zapomínání (forgetting) dojde s postupem času k prostému rozplynutí paměti při selhání jejího ukládání či vybavování (Sweatt, 2010). Vyhasínání (extinction) je nicméně aktivní proces přepisu původní asociace/paměťové stopy/posloupnosti chování na asociaci/paměťovou stopu/posloupnost chování novou (Sweatt, 2010). Například u laboratorního pokusu s potkanem vytvoříme změnu prostředí, kde potkanovi, který byl naučený dostat granuli jídla po každém zmáčknutí páčky v experimentálním boxu, již opakovaně nevytlačí granule po zmáčknutí této

páčky. Frekvence mačkání páčky potkanem bude během vyhasínání tohoto chování postupně klesat, až toto chování klesne svou četností na minimum, eventuálně zcela v behaviorální rovině vymizí. Absence tohoto observovatelného chování nicméně nekoreluje s rozplynutím paměti v rovině neurobiologické, jak je tomu u zapomínání (forgetting) (Sweatt, 2010). Původně naučená asociace/posloupnost chování může být kdykoliv opět reaktivována vybavením z latentní paměti a manifestována v behaviorální rovině (Sweatt, 2010). Tedy, v našem hypotetickém příkladu, vypadne-li v experimentálním boxu opět granule jídla po zmáčknutí páčky potkanem, začne potkan opět mačkat páčku s cílem získat další granule.

S principem vyhasínání (extinction) velmi dobře pracuje aplikovaná behaviorální analýza při eliminaci problémového chování v rámci ABC analýzy chování, při výuce řečových, akademických i sebeobslužných dovedností (podrobněji viz další kapitola o terapii PAS) (Cooper, 2007; Sundberg, 1998). Princip vyhasínání je velmi silným terapeutickým nástrojem, který umožní v behaviorální rovině utlumit problémové chování či například primárně chybně naučenou akademickou dovednost. Nesmíme nicméně zapomínat, že neurobiologický podklad této posloupnosti chování zůstává uložen v latentní paměti, tedy i v potencionálním repertoáru chování/učení konkrétního jedince. Vyhaslé problémové chování/učení může být změnou podnětů v prostředí opět reaktivováno (Sweatt, 2010).

V optimálním modelu vzdělávání a tvarování chování se budeme tedy snažit, aby k nežádoucímu chování/chybnému učení primárně vůbec nedocházelo – budeme se snažit pracovat s principem bezchybného učení (errorless teaching) (Cooper, 2007; Sundberg, 1998). Pokud k rozvoji nežádoucího chování či učení již dojde, pak se budeme snažit, aby nebylo posilováno, nebylo tedy ani uloženo do paměti. Proto jakékoliv nežádoucí chování/chybné učení ihned korigujeme chováním/učením žádoucím (Sweatt, 2010). Budeme-li v rámci pedagogicko-terapeutického procesu u osob s PAS nežádoucímu chování/chybnému učení efektivně předcházet, nebude nutné s principem vyhasínání pracovat vůbec.

3.5.2 Princip vyhasínání versus princip bezchybného učení

Pro pedagogicko-terapeutické působení je rovněž zcela zásadní, že k vyhasnutí (extinction) určité nežádoucí posloupnosti chování/učení je zapotřebí mnohem delšího času a větší četnosti

opakování než by bylo zapotřebí pro primárně bezchybné učení (Sweatt, 2010). Přeneseme-li data o vyhasínání (extinction) do pedagogické praxe, pochopíme, že behaviorální princip bezchybného učení (errorless teaching) (Sundberg, 1998) je časově efektivnější cesta, zejména pro kompenzaci deficitů učení a chování u jedinců s neurovývojovými syndromy, než práce s chybou.

Uvedla bych zde ilustrativní příklad vyhasínání a bezchybného učení v pedagogické praxi. Dítě si například chybně zafixuje, že „Paříží protéká řeka Temže“. Chybné řešení „Paříží protéká Temže“ nechám vyhasnout s tím, že u dítěte bezchybně a s adekvátní pedagogickou podporou podpořím vytvoření správné paměťové stopy, tedy „Paříží protéká řeka Seina“. Nicméně, během vyhasínání „nežádoucího“ chování/chybně naučeného geografického vztahu („Paříží protéká Temže“) budu potřebovat větší frekvenci opakování nového podnětu („Paříží protéká Seina“) z vnějšího prostředí (Sweatt, 2010), než by tomu bylo u primárně bezchybného učení a pozitivního posílení geografického vztahu „Paříží protéká Seina“.

Tedy, k efektivní změně chování/učení/ je při principu bezchybného učení zapotřebí menší četnosti podnětů/pedagogického působení/ než je tomu při principu vyhasínání. U jedinců s neurovývojovými syndromy a s deficitem učení a paměti je princip bezchybného učení tedy časově efektivní pedagogickou strategií, jak se pokusit vyrovnat nebo alespoň přiblížit neurovývojové opoždění v jednotlivých dovednostech a znalostech a na úroveň neurotypicky se vyvíjejících jedinců.

3.5.3 Princip latentní inhibice

Princip latentní inhibice je třetí možnost, jak můžeme suprimovat učení, zde opakovaným podmíněným podnětem (conditioned stimulus, CS) v minulosti (Sweatt, 2010). Připomněla bych zde mechanismus chuťové averze, který již byl popsán v rámci asociačního učení. Pokud je zcela nová chuť jako podmíněný podnět (conditioned stimulus, CS) asociována s následnými pocity zaživacích obtíží jako nepodmíněným podnětem (unconditioned stimulus, US), dojde ke vzniku dlouhodobé, až celoživotní, selektivní chuťové averze pro tuto jednu novou chuť (Sweatt, 2010). Pokud ale nová chuť v minulosti jako podmíněný podnět (conditioned stimulus, CS) nebyla následována (napárována) s nepodmíněným podnětem (unconditioned stimulus, US) ve smyslu

zažívacích obtíží, zablokuje tato bezproblémová expozice nové chuti možnost vzniku celoživotní selektivní chuťové averze jako formy asociačního učení (Sweatt, 2010).

Jak již bylo zmíněno výše, výskyt zažívacích obtíží je přítomen až u 50 % jedinců s PAS (Holingue, 2018). Tedy, pokud jedinec s neurovývojovým syndromem zažije bezproblémový první kontakt s novou chutí, zablokuje tato pozitivní zkušenost možnost vzniku dlouhodobé chuťové averze v budoucnu, i při rozvoji eventuálních zažívacích obtíží v budoucnu s touto chutí spojených. Teoreticky by tedy rozšiřování jídelníčku jedinců s PAS v souvislosti s patologií zažívacího traktu měla být věnována odborná pozornost, abychom i zde efektivně předcházeli možnému vzniku celoživotních chuťových averzí.

4 Individualizovaná terapie neurovývojových poruch

Jak jsem již v textu opakovaně zmínila, PAS je heterogenní neurovývojový syndrom s heterogenní etiologií, kterou ve většině případů zatím neznáme (Marín, 2016). PAS v dnešní době tedy zastřešuje mnoho etiopatogenetických jednotek s interindividuálně variabilní manifestací triády symptomů z oblasti řeči, sociálních interakcí a stereotypního chování. Existuje navíc i překryv či souběh symptomů mezi jednotlivými neurovývojovými syndromy. Přibližně u třetiny osob s PAS je přítomen syndrom ADHD (Thorová, 2016). Diferenciálně diagnosticky může být pod diagnózou poruchy autistického spektra skryta, zejména v raném věku dítěte, nepoznaná diagnóza vývojové dysfázie (Dlouhá, 2017). Porucha řečových dovedností může být expresivní, při zachovalé receptivní komponentě řeči, nebo smíšená, kdy při primárně těžce narušené receptivní složce řeči je přítomna i expresivní porucha řeči (Rapin, 2009). Deficity řečových dovedností predeterminují jedince s těžkou dysfázií k deficitům v oblasti sociálních interakcí, neboť řeč je jejich nedílnou součástí (Sundberg, 1998). Řečové dovednosti podmiňují i schopnost funkční, zejména imaginární, hry.

Kauzální terapie s odstraněním primární příčiny neurobehaviorálních obtíží není v současné době, až na zcela vzácné výjimky (například některé metabolické poruchy), možná. Projevy PAS jsou nicméně environmentálně modifikovatelné pedagogickým působením (Lovaas, 1987). Každý jedinec, včetně monozygotických dvojčat, je biologický unikát (Topol, 2014). Tedy i každý jedinec s PAS je biologický unikát, se svým vlastním etiopatogenetickým mechanismem vzniku své konkrétní neurovývojové poruchy, se svým individualizovaným mikrobiomem, se svým individualizovaným behaviorálním projevem, se svým individualizovaným mozkovým konektomem, se svou individuální potřebou intervenčních a podpůrných opatření, se svojí individualizovanou prognózou.

Rozvoj neurověd, zobrazovacích metod a „omických“ vědeckých oborů by nám měl do budoucna umožnit efektivní diferenciální diagnostiku v rámci neurovývojových syndromů. Kombinace znalostí o behaviorálním/vývojovém profilu jedince, mozkovém konektomu, genomu, epigenomu, mikrobiomu, metabolomu a eventuálně o dalších „omech“ nám umožní individualizovat diagnostický proces, což následně usnadní individualizované intervence u jedinců s PAS v rámci tzv. individualizované medicíny (Topol, 2014). Diagnostické „popisné

nálepky“ neuropsychiatrických syndromických diagnóz nejspíš tedy postupně naplní svoji významnou historickou roli a s postupem času a s postupem „omických“ výzkumů ztratí na klinickém významu. Namísto práce s konkrétním jedincem v rámci obecných neurovývojových syndromů budeme ve 21. století pracovat s konkrétním jedincem jako s biologickým unikátem.

Cílem této diplomové práce není vyjmenovat a charakterizovat jednotlivé terapeutické intervence, neboť dostupná odborná literatura poskytuje v tomto směru extenzivní informace. Pokusila bych se v příštích dvou kapitolách propojit znalosti z konektomového a neurobiologického výzkumu s vybranými terapiemi a intervencemi. Jak již víme, mikrokonektomová data prokazují zásadní vliv prostředí na chování a proces učení, kdy environmentální podněty mají potenciál měnit mozkový konektom jedince v rovině neurobiologické a jeho chování v rovině behaviorální (Sweatt, 2013).

Mezi intervence, u kterých byl prokázán terapeutický efekt, patří aplikovaná behaviorální analýza (Applied Behavior Analysis, ABA) (Lovaas, 1987; Smith, 2013). ABA terapie má potenciál zlepšovat kvalitu života jedinců s PAS přes eliminaci problémového chování, zvyšování dovedností a znalostí a snižování bariér učení, včetně redukce až eliminace problémového chování.

Důležitým faktorem úspěšnosti ABA terapie je individualizovaná aplikace obecných principů chování, kdy každý jedinec je považován za „behaviorální“ unikát v kontextu konkrétního prostředí. Dalším důležitým parametrem, který přispívá k efektivitě ABA terapie v kompenzaci deficitů učení, paměti a chování u jedinců s PAS, je intenzita a četnost opakování environmentálních podnětů. Z minulých kapitol již známe pravidlo stupňované odpovědi nervového systému dle četnosti environmentální expozice, tedy čím četnější expozice environmentálnímu faktoru, tím dlouhodobější behaviorální změna. V neposlední řadě je důležitým faktorem úspěšnosti terapie zapojení rodičů do tvarování chování jedinců s PAS a dalšími neurovývojovými syndromy. I přes svůj terapeutický potenciál může vyvolávat ABA terapie kontroverzní reakce a názory, které bych se pokusila přiblížit a objasnit v následující kapitole.

Poslední kapitola o intervencích bude věnována muzikoterapii, jako zástupci komplementárních terapeutických metod, neboť vliv hudby na mozkový konektom je možné

dnes již objektivizovat zobrazovacími metodami a je výbornou ukázkou neuroplasticity mozku na sensorické vjemy z prostředí.

4.1 Stereotypizace spojené s PAS a riziko sebenaplňujícího proroctví v rámci pedagogicko-terapeutického procesu

Problematiku stereotypizací asociovaných s diagnostickou jednotkou PAS považují za důležité zmínit alespoň krátce, neboť stereotypy mohou obecně ovlivnit jakýkoliv pedagogicko-terapeutický a výchovný proces u jedinců s tímto širokým syndromem.

Termín stereotyp použil poprvé americký novinář a spisovatel Walter Lippmann v rámci sociální psychologie v roce 1922 (Weinerová, 2014). Stereotypy slouží k utváření dojmů o druhých lidech a jsou formou sociální percepce (Weinerová, 2014). Stereotypy urychlují naši orientaci v sociálním prostředí a jsou založeny na přesvědčení, že jedinec je nositelem určitých vlastností, protože patří do určité skupiny, pro kterou jsou tyto určité, pozitivní i negativní, vlastnosti charakteristické (Weinerová, 2014). Stereotypy jsou přenášeny formou veřejných informací a veřejného názoru, prostřednictvím rodiny, školy, odborných autorit a masmédií (Weinerová, 2014), včetně sociálních sítí.

Jaké jsou stereotypy spojené s PAS? Mnoho lidí si v souvislosti s termínem PAS, či v běžném životě s častěji používaným termínem autismu, vybaví postavu z filmu Rain Man s Dustinem Hoffmanem či dítě bez schopnosti empatie a emočních vazeb, dítě požadující neměnné rituály, dítě agresivní vůči svému okolí, dítě obtížně zařaditelné do běžné třídy základního vzdělávání, dítě hypersenzorické, dítě s narušenou komunikační schopností využívající alternativní komunikační systémy, dítě s výjimečným technickým, počítačovým, matematickým či jiným nadáním.

Během pedagogického působení pracujeme běžně s fenoménem sebenaplňujícího proroctví (Mareš, 2013). U Pygmalion efektu, nepřiměřeně pozitivní očekávání učitele o schopnostech žáka (učitel předpovídá lepší výsledky v učení) může vyvolat u tohoto učitele chování, které vede k pozitivní změně chování a učení u tohoto žáka (zlepšený školní výkon) (Mareš, 2013). A naopak, u Golem efektu, nepřiměřeně negativní očekávání učitele o schopnostech žáka (učitel

předpovídá horší výsledky v učení) může vyvolat u tohoto učitele chování, které vede k negativní změně chování a učení u tohoto žáka (zhoršený školní výkon) (Mareš, 2013). Rosenthalovo sebenaplňující proocství tedy ukazuje, že vyšší očekávání tvarují chování učitele i žáka a vedou k lepšímu školnímu výkonu a naopak.

Z výše uvedeného můžeme usuzovat, že negativní stereotypizace u PAS představují riziko menšího terapeutického efektu. Proto bychom se měli snažit oprostit od negativních očekávání a prognóz při neznalosti konkrétních etiopatogenetických mechanismů u jednotlivých případů PAS. Rodiče a další příslušníci rodiny mohou samozřejmě rovněž podléhat sebenaplňujícímu proocství, proto bychom měli společně s rodinou pracovat s myšlenkou, že adekvátní podněty z prostředí mají potenciál tvarovat mozkový konektom v rovině neurobiologické a chování a učení v rovině behaviorální.

Připomenu zde základní princip učení zmíněný ve čtvrté kapitole této práce, který demonstruje potenciál změny chování a učení:

původní („baseline“) chování => podnět prostředí => nové chování

Rozvoj konektomiky a dalších „omických“ vědních oborů usnadní v budoucnu individualizaci diagnosticko-terapeutických postupů pro každého konkrétního jedince a sníží tak riziko stereotypizací, neboť každý tento jedinec bude vnímaný jako „biologický“ unikát.

5 Aplikovaná behaviorální analýza

Behaviorální analýza je komplexní vědecký obor a obsáhnout podrobně, ale i zevrubně, její teoretický i aplikovaný výzkum je rozsahem zcela nad rámec této diplomové práce. V této kapitole stručně nastíním fundamentální informace o behaviorismu a hlavní historické milníky, které mohou vyvolávat kontroverzní reakce a názory ohledně aplikované behaviorální analýzy, včetně využití aplikované behaviorální analýzy (Applied Behavior Analysis, ABA) u jedinců s PAS.

Behaviorismus, mezi jehož hlavní představitele patřil B. F. Skinner, klade důraz na observovatelné projevy chování spíše než na psyché či jiné vnitřní mentální pochody každého člověka (Austin, 2014). Behaviorální analýza nepopírá kontinuum mezi observovatelným chováním a vnitřními mentálními a emočními pochody konkrétního člověka (Austin, 2014). Chování je behavioristy definováno jako všechny aktivity živého organismu, tedy vše, co lidé dělají – jak se pohybují, jak myslí, co říkají (Austin, 2014). Každé chování se děje v kontextu a v interakci s okolním prostředím, kdy prostředí ovlivňuje chování primárně přes změny stimulů (environmentálních podnětů) (Austin, 2014). Podněty můžeme různě klasifikovat dle jejich sociální dimenze, dle časových parametrů mezi podnětem a chováním a dle jejich funkce (tedy dle jejich vlivu na změnu chování) (Austin, 2014). Časový vztah stimulu a chování je důležitý, neboť chování je ovlivňováno stimuly, které proběhnou v těsné časové vazbě k tomuto chování (Austin, 2014).

Skinner definoval operantní podmiňování, které je podrobněji popsáno v předchozí kapitole o neurobiologii učení, a koncept 3-fázové kontingence (posloupnosti) neboli tzv. ABC analýzy chování, kdy každé chování (B) má svoji příčinu (A) a svůj důsledek (C) (Austin, 2014).

Tedy:

$$A \rightarrow B \rightarrow C$$

kde A je antecedent (podnět předcházející chování), B je behavior (chování), C je consequence (důsledek tohoto chování) (Austin, 2014). Skinner shrnul experimentální data a poznatky o behaviorálních principech v knize Chování organismů (The Behavior of Organisms) (Austin, 2014).

ABA terapie je klinický obor, který vychází z komplexních vědeckých dat experimentální behaviorální analýzy (Cooper, 2007). Pro terapeutické strategie poruch autistického spektra byla přelomová studie publikovaná v roce 1987 Iivarem Lovaasem, která přispěla k odklonu od psychoanalytických teorií a terapií autismu a zaměřila se na možnost změny chování v důsledku environmentální stimulace (Smith, 2013). Pro novější směr aplikované behaviorální analýzy, která se nazývá verbální chování - aplikovaná behaviorální analýza (Verbal Behavior – Applied Behavior Analysis, VB – ABA), je zásadní interpretace původních Skinnerových prací Jackem Michaelem a Michaelem Sundbergem, zejména jejich klinické aplikace ohledně motivujících operací, pozitivního posílení a analýzy verbálního chování, které shrnuli v knize *Výuka komunikačních dovedností a jazyka u dětí s autismem a jinými vývojovými poruchami* (Teaching Language to Children with Autism or other Developmental Disabilities z roku 1998 (Sundberg, 2014; Cooper, 2007).

5.1 Skinnerovo verbální chování versus Chomskyho psycholingvistické pojetí řeči

Burrhus Frederic Skinner (20. Března 1904 – 18. Srpna 1990) byl americký behaviorista, sociální filosof i vynálezce a je nejcitovanějším psychologem 20. století před Piagetem i Freudem (Haggbloom, 2002). Jak již bylo zmíněno, Skinner shrnul behaviorální principy v knize *Chování organismů* (The Behavior of Organisms). Další zcela zásadní knihou pro behaviorální výzkum i aplikovanou behaviorální analýzu je Skinnerova kniha *Verbální chování* (Verbal Behavior), která vyšla v roce 1957 (Sundberg, 2014).

Když v roce 1934 konverzoval britský filosof Alfred Whitehead se Skinnerem o behaviorismu, Whitehead zpochybňoval možnost aplikovat neverbální behaviorální principy na řeč neboli verbální chování (Palmer, 2006). Whitehead údajně vyslovil větu: „Žádný černý škorpión nepadá na tento stůl.“, která dle Whiteheada nebyla vysvětlitelná behaviorálními principy (Palmer, 2006). Ten večer začal údajně Skinner pracovat na teoretické knize *Verbální chování* (Verbal Behavior) a pokračoval v psaní po dobu více než 20 let (Palmer, 2006). Na prvních stránkách knihy Skinner vysvětluje, že se nejedná o přímou experimentální analýzu verbálního chování ze sběru a analýzy vědeckých dat, nicméně že vychází z behaviorálních

principů a experimentů provedených v rámci zkoumání neverbálního chování obsažených v knize Chování organismů (The Behavior of Organisms) (Palmer, 2006).

Skinnerovo funkční pojetí řeči podle jednotlivých verbálních operantů (konkrétních verbálních aktů/funkcí chování) je odlišné od psycholingvistického pojetí řeči Chomskyho (Austin, 2014). Skinner uznával lingvistickou strukturu řeči i biologickou predispozici lidského organismu se „verbálně“ chovat, nicméně k plnému rozvoji verbálního chování (rozuměj efektivní, optimálně slovní, komunikaci) je dle Skinnera nutná interakce s okolním prostředím, kde verbální chování je posilováno, tvarováno chováním druhých (Skinner, 1957).

Termín VERBÁLNÍ se dle Skinnera rovná slovní, nikoliv slovně-vokální, a zahrnuje všechny formy komunikace – slovo ve formě vokální (řeč a jiné funkční vokalizace), motorické (znak, gesta, mimika), vizuální (symbol, obrázek, text, Morseova abeceda) (Sundberg, 2014).

5.1.1 Verbální operanty

Celá teorie verbálního chování i její praktické využití je opět nad rámec této diplomové práce. Proto bych zde zcela krátce uvedla ilustrativní příklady některých základních verbálních operantů podle jejich jednotlivých funkcí, které bychom dle lingvistického dělení zařadili mezi expresivní formy řeči.

Jako první verbální operant bych zde zmínila mand jako nejdůležitější operant pro rozvoj řeči. Mand vychází ze slova demand (požadavek), vyjadřuje přání či potřebu mluvčího a má přímý benefit pro mluvčího (Sundberg, 2014). V rámci 3 - fázové kontingence, diskriminační podnět a/nebo motivující situace indukuje verbální chování s následným pozitivním posilněním. Velmi zjednodušeně, například slovo „jablko“ mohu použít jako mand (ze slova demand – požadavek), když jablko chci a řeknu: „Chci jablko“. Mand je podmíněn motivujícími operacemi (motivating operations, MO). Funkce řeči jako mandu je naplněna, pokud si o jablko řeknu, protože ho chci - protože mám například hlad nebo chuť nebo ho potřebuji do receptu na jablečný koláč. Pokud chci podpořit rozvoj řeči u neverbálních nebo omezeně verbálních jedinců s PAS a s dalšími neurovývojovými syndromy včetně vývojové dysfázie, potřebuji vytvářet motivující situace, ve kterých dítě bude „mandovat“. Motivující operací může být v souvislosti s jablkem

například situace, kde těsto na jablečný koláč je již nalité do formy, ale chybí jablka, bez kterých jablečný koláč nebude jablečný koláč. Řeknu-li si někomu, aby mi podal chybějící jablka do koláče, naplním tím funkci mandu. Získám-li jablko poté, co si o něj řeknu, dojde k pozitivnímu posílení tohoto verbálního chování.

Další funkcí verbálního chování může být takt. Takt vychází ze slova contact, kdy mluvčí je v kontaktu s neverbálním podnětem, který nejčastěji popisuje. V rámci 3 - fázové kontingence neverbální diskriminační podnět indukuje verbální chování mluvčího s následným sociálním posílením od posluchače, pro kterého je takt informačním přínosem (Sundberg, 2014). Zjednodušeně, vidím jablko, které pojmenuvám: „To je jablko“. Uvidí-li malé dítě, které začíná rozšiřovat svůj slovní repertoár, jablko a pojmenuje ho jako jablko, dostane obrovskou pochvalu od rodičů a babiček a dědeček za svoje verbální chování. Pro neverbální nebo minimálně verbální děti nemusí být pochvala či jiné sociální posílení pro rozvoj jejich verbálního chování dostatečně silné. Proto je vhodnější při rozvoj řeči u dětí s neurovývojovými syndromy začínat s mandováním, které při správně navozených motivujících operacích lépe posiluje verbální chování. Mandy u neverbálních nebo minimálně verbálních dětí navíc pomáhají snižovat až eliminovat problémové chování. Mandy umožňují vyjádřit potřeby a přání mluvčího, tedy nahrazují dysfunkční formy komunikace.

Třetím základním verbálním operantem je intraverbal („intra“ = „mezi“ posluchačem a mluvčím). Intraverbal je základem konverzace. V rámci 3 - fázové kontingence verbální diskriminační podnět osoby A indukuje verbální odpověď osoby B. (Sundberg, 2014). Zjednodušeně, doplňuji chybějící informaci na položenou otázku „Jaké je tvoje oblíbené ovoce?“ – „Jablko.“ Jedná se již o komplexní řečovou dovednost, která je podmíněna receptivním porozuměním položené otázky a schopnosti na ní expresivně odpovědět. Intraverbalové dovednosti podmiňují sociální interakce a akademické dovednosti (Sundberg, 1998).

Mezi další jednoduché (single) verbální operanty řadíme receptivní porozumění (listener), které představuje verbální porozumění informace posluchačem; v rámci 3-fázové kontingence verbální diskriminační podnět osoby A indukuje chování osoby B). Dalšími operanty jsou echoická imitace (echoic; vokální opakování slyšeného), motorická imitace (imitation; například u znakování), čtení (textual), psaní slov opisem (copying-a-text) a psaní slov přepisem (transcription). Operanty mohou být i smíšené (mixed) (Sundberg, 2014).

5.1.2 Chomskyho recenze Skinnerovy knihy Verbální chování

Skinner publikoval knihu Verbální chování (Verbal Behavior) v roce 1957, kdy většina recenzí na Skinnerovu knihu byla pozitivních nebo vědecky kritických, nicméně se nesly v respektujícím duchu vůči Skinnerově práci (Palmer, 2006). V roce 1959 publikoval Chomsky kritickou a emotivní, až nevědecky agresivní, recenzi na Verbální chování (Verbal Behavior) v časopise Language, kdy svoji kritiku proti Skinnerově funkční analýze řeči v budoucnu ještě opakovaně upravoval a doplňoval (Palmer, 2006).

Hlavní argument proti Skinnerově práci postavil Chomsky na teoretické podstatě knihy, kdy dle Chomskyho není možné aplikovat vědecké behaviorální koncepty získané při pokusech na zvířatech v laboratoři na interpretaci jazyka (Palmer, 2006). Chomsky hovořil o Skinnerově spekulacích o jazyku a myšlení a kritizuje Skinnerovu „funkční analýzu“ verbálního chování, kde verbální chování je podmiňováno podněty z prostředí (Palmer, 2006). Někteří autoři se domnívají, že Chomsky knihu Verbální chování nikdy řádně nepřečetl a nepochopil, když argumentoval, že není možné předvídat chování organismů na základě jejich interakce se zevními podněty z prostředí, bez znalosti a pochopení funkcí vnitřních struktur organismu a bez znalosti způsobu zpracování těchto podnětů organismem (Chomsky, 1967).

Chomsky navíc považoval funkce vnitřních struktur organismu za vrozené, s geneticky předurčeným vývojem, kdy dle Chomskyho jsou děti schopné rozvinout neverbální i verbální chování z běžné observace a imitace chování dospělých a dětí v okolí a kdy není nutné diferencované posilňování jejich verbálního chování (Chomsky, 1967). Diferencovaným posilňováním verbálního chování má Skinner na mysli pozitivní posilňování žádoucího verbálního chování, které začíná od narození – například, když 1 – leté dítě žvatlá „mama“, jeho okolí reaguje větším nadšením na „mama“ než na žvatlání bez významu, což do budoucna pozitivně posilňuje verbální chování „mama“ u tohoto dítěte.

Chomsky poslal koncept své recenze z roku 1959 Skinnerovi, který věřil, že kniha Verbální chování je jeho nejvýznamnější dílo, a který i přesto na Chomskyho text nikdy nezareagoval. Oficiální vyjádření Skinnera, proč na recenzi nezareagoval, se mi nepodařilo dohledat. Behavioristé se domnívají, že neodpověděl nejspíš z důvodu agresivního a emotivního argumentačního tónu Chomskyho (Palmer, 2006). Chomskyho kritika Skinnerovy knihy

Verbální chování se nicméně stala oblíbenou mezi kognitivními psychology, přispěla významně k odmítavému postoji vůči behaviorismu a je považována za zásadní dílo v „kognitivní revoluci“ a „psycholingvistice“ (Palmer, 2006). Kognitivisté se za přispění Chomskyho kritiky vymezili negativně vůči obecným behaviorálním principům, které nikdy nezahrnuli do svých vědeckých úvah, výzkumů ani knih (Palmer, 2006). Chomskyho teorie byly v posledních 50 letech jedním ze základních teoretických pilířů psycholingvistiky a logopedie (Fernández, 2014).

Kdyby Skinner na Chomskyho kritiku reagoval, měl by šanci ovlivnit tento historický vývoj psychologie a lingvistiky? Důležitou roli v Chomskyho teoriích vrozené „univerzální gramatiky“ hrál určitě objev DNA v roce 1953 a následný rozvoj genetiky a výpočetních technologií v 50. a 60. letech 20. století (Ibbotson, 2016). Sám Chomsky své teorie ovlivněné dobou opakovaně modifikoval, kdy v 80. letech 20. století již Chomsky hovořil o geneticky předurčených „univerzálních principech“ a připouštěl vliv prostředí na rozvoj jazykových kompetencí (Ibbotson, 2016). Chomsky se tedy s postupem času ve svých teoriích přiblížil principům epigenetiky, tedy vlivu prostředí na genom. V 80. letech se pomalu začal k pozitivnímu proměňovat rovněž přístup k lidem s mentálním postižením a s neuropsychiatrickými diagnózami v psychiatrických léčebnách, kdy tyto diagnostické jednotky byly do té doby považovány za geneticky předurčené a prostředím obtížně modifikovatelné.

5.1.3 Skinner nebo Chomsky?

Co ukazují recentní vědecké výzkumy ve sporu Skinner versus Chomsky? Ukazují, že základním předpokladem rozvoje jazykové kompetence je expozice mateřskému jazyku, nikoliv vrozený „gramatický modul“ (Ibbotson, 2016). Chomskyho teorie „univerzální gramatiky“ předpokládá, že děti stejných vývojových stádií budou dělat podobné nebo stejné chyby, nicméně analýzou jazykových kompetencí u těchto dětí se ukazuje, že chyby jsou podobné u frekventnějších frází a variabilní u frází používaných méně často (Ibbotson, 2016). Již dřívější lingvistické práce prokázaly, že principy univerzální gramatiky jsou aplikovatelné na standardní evropské jazyky, ale nejsou aplikovatelné na všechny světové jazyky, jak předpokládal Chomsky (Ibbotson, 2016). Například některé naivní australské jazyky nemají jasnou a pevnou větnou skladbu a některé věty postrádají slovesa (Ibbotson, 2016).

Z předchozí kapitoly již víme, že, velmi zjednodušeně, podněty z prostředí mají přímý vliv na aktuální expresi genetické informace v našich neuronech, která následně formuje náš mozkový konektom, který klinicky manifestuje jako určité chování či změna chování (Sweatt, 2010). Stimulace prostředím (včetně pedagogického působení, výuky řeči či jakýchkoliv jiných dovedností a kompetencí) hraje zásadní roli v mechanismech paměti a učení včetně rozvoje řečových kompetencí během vývoje lidského organismu, a stejně tak i v dospělosti (Sweatt, 2010). Při deficitech učení a paměti lze dosáhnout manifestní změny chování /tedy učení/ přizpůsobením četnosti opakování podnětů z prostředí individuálním potřebám každého jedince za využití adekvátních behaviorálních principů. Tedy, adekvátně intenzivní stimulací podněty z prostředí jsme schopni v různé míře kompenzovat dílčí i komplexní deficity kognitivních a řečových funkcí. Stejně jako jsme schopni korigovat patologické pohybové vzory a kompenzovat motorické funkční deficity s pomocí intenzivní neurorehabilitace, stejně tak bychom měli být schopni adekvátní stimulací z prostředí korigovat a částečně až plně kompenzovat deficity řečových, sociálních a akademických dovedností u osob s neurovývojovými syndromy.

5.2 Lovaasova aplikovaná behaviorální analýza

V 60. letech 20. století se začal v souvislosti s dětmi s autismem používat termín „refrigerator mother“ (doslovný překlad by byl „ledničková matka“) či „refrigerator parent“ (doslovný překlad by byl „ledničkový rodič“) na základě teoretických úvah o příčinách autismu Leo Kanner a Bruna Bettelheima (The Lovaas center, 2013) . Mezi odborníky panovalo přesvědčení o přínosu „parentektomie“ (doslovný překlad by byl „odstranění rodičů či odstranění od rodičů“) pro tyto děti a jejich umístění do ústavní péče (The Lovaas center, 2013). Obecně panovalo přesvědčení, že tyto děti jsou bez šancí na zlepšení (The Lovaas center, 2013).

Ve stejné době zahájil doktor Lovaas program behaviorální modifikace pro osoby s těžkými formami sebepoškozování na University of Washington, kdy Lovaas přistupoval k sebepoškozujícímu chování jako k naučenému chování, které bychom měli být schopni modifikovat (The Lovaas center, 2013). Lovaas se snažil na základě ABC analýzy chování snižovat frekvenci nežádoucího, sebepoškozujícího chování s pomocí behaviorálních principů

pozitivního posilnění, vyhasínání, ale i s principem trestu (aplikace elektrošoků) (The Lovaas center, 2013). Princip trestu ve formě averzivních elektrošoků je samozřejmě zcela neetický a neprofesionální. Lovaas se snažil trestem behaviorálně modifikovat sebepoškození jako formu naučeného chování, které potenciálně ohrožovalo životy těchto jedinců úmrtím při těžkém sebepoškození a které bylo do té doby vnímáno jako neměnné či minimálně ovlivnitelné (The Lovaas center, 2013).

V rámci psychoanalytických přístupů bylo sebepoškození posilováno poskytováním pozornosti ze strany rodičů těmto dětem během epizod jejich sebepoškozujícího chování. Pokud funkcí tohoto chování bylo získat pozornost, poté bylo v rámci ABC analýzy toto chování pozitivně posilňováno právě poskytnutím pozornosti. Sebepoškozující chování se tedy poskytnutím pozornosti takto do budoucna posilňovalo a frekvence tohoto chování vzrůstala. Lovaasova aplikace behaviorálních principů a funkční analýza chování dokázala snižovat frekvenci těžkého sebepoškození jako naučeného chování u těchto jedinců (The Lovaas center, 2013). Aplikace averzivních elektrošoků je neetická a určitým způsobem zapadá do kontextu doby 60. -70. let 20. století, kdy se pacientům s mentálním postižením prováděly lobotomie a podmínky jejich „přežívání“ v psychiatrických léčebnách (například Willowbrook) byly nelidské. Lovaas ukázal, že chování pacientů s neuropsychiatrickými diagnózami je modifikovatelné okolním prostředím v době, kdy toto většina odborné veřejnosti nepředpokládala.

5.2.1 Lovaasův model časně a intenzivní behaviorální intervence (Early Intensive Behavior Interventions, EIBI)

V roce 1973 zahájil Lovaas studii s dětmi s autismem s primárním cílem redukce problémového chování a rozvoje „expresivních“ řečových dovedností, kdy tyto děti obdržely intenzivní (40 hodin týdně), individuální (1 terapeut na 1 dítě) a časnou (do 4 let věku dítěte) ABA terapii v průměru po dobu 1 roku (The Lovaas center, 2013). „Studie 1973“ byla následně na několik let přerušena z finančních důvodů, přesto prokázala, že intervence by měla být časná (čím mladší dítě, tím lepší terapeutický efekt), intenzivní (40 hodin týdně optimálně, ale ne všechny děti obdržely terapii po dobu 40 hodin; čímž bylo možné prokázat korelaci více hodin

týdně = větší efekt; a naopak), individuální (výuka 1:1), za aktivní účasti rodičů (děti z rodin lepší efekt terapie než děti z ústavů) (The Lovaas center, 2013).

V roce 1987 publikoval Lovaas výsledky 2. fáze této studie, tzv. „studie 1987“, díky které vstoupil Lovaasův model časně a intenzivní behaviorální intervence (Early Intensive Behavior Intervention, EIBI) do povědomí odborné a laické veřejnosti (The Lovaas center, 2013). Lovaas se pokusil prokázat možnost kompenzace deficitů chování a učení s pomocí individualizovaného, intenzivního a raného environmentálního (behaviorálního) působení (Lovaas, 1987). Toto považují za průlomový a aktivní přístup, který neargumentuje kruhem, proč někdo něco nemůže, ale snaží se konkrétní sníženou nebo alterovanou funkci funkčně kompenzovat nebo substituovat funkcí jinou. Jak bylo zmíněno v kapitolách výše, podněty z prostředí mají potenciál měnit náš epigenom, konektom a chování.

Lovaasova „studie 1987“ zahrnovala kohortu 60 dětí rozdělených do 3 skupin, kdy „intenzivní experimentální“ skupina dětí obdržela 40 hodin intenzivní behaviorální terapie týdně po dobu 2-6 let, druhá „kontrolní“ skupina obdržela behaviorální terapii v intenzitě 10 hodin týdně v kombinaci se speciálně-pedagogickými intervencemi po dobu 2-6 let a třetí „kontrolní“ skupina byla intervenována speciálním pedagogem po dobu 4 let (Lovaas, 1987). Randomizace nebyla zaslepená z etických důvodů, jedinci byli randomizováni dle dostupnosti profesionálů i dle vzdálenosti bydliště (méně než 1 hodina cesty) od výzkumného centra na UCLA (University of California, Los Angeles) (Lovaas, 1987). Lovaas a jeho kolegové si děti do studie ale neselektovali, děti byly odesílány z UCLA po stanovení diagnózy autismu (Lovaas, 1987). Při vstupu do studie byly v rámci intenzivní experimentální skupiny (n=19) 2 děti s intelektovými schopnostmi v mezích normy, 7 dětí mělo středně těžkou mentální retardaci a 10 dětí mělo těžký stupeň mentální retardace, žádné dítě nebylo schopné imaginární hry, 1 dítě mělo minimální řečové dovednosti, 7 dětí mělo echolálii a 11 dětí bylo plně neverbálních. Nehovoříme zde tedy o terapii dětí s „vysokofunkčním“ autismem, kde by eventuální posun řečových, sociálních a kognitivních funkcí na úroveň neurotypicky se vyvíjejících vrstevníků měl být teoreticky snadnější.

V intenzivní experimentální skupině bylo každé dítě terapeutováno několika proškolenými terapeuty v rámci domácího prostředí (s aktivním zapojením vyškolených rodičů), ve škole i v rámci komunitních aktivit v rozsahu 40 hodin týdně po dobu minimálně 2 let (Lovaas, 1987).

Osobně se domnívám, že toto komplexní pojetí intervencí umožnilo generalizaci výuky v různých prostředích, se zapojením různých terapeutů, včetně rodičů. Rodiče byli proškoleni v behaviorálních principech a intervencích a obdrželi výukový manuál, což sekundárně umožňovalo terapeutické působení rodičů na dítě téměř kontinuálně během společně tráveného času (Lovaas, 1987). Intervence byly individualizovány pro každé konkrétní dítě jako „behaviorální“ unikát (Lovaas, 1987), což je, dle mého názoru, další zásadní faktor úspěšnosti této studie.

Stinnou stránkou Lovaasova výzkumu je práce s averzivním trestem, který byl sice poslední alternativou při redukci těžkého problémového chování, ale spočíval v hlasitém zvolání „NE“ a ve fyzickém proplesknutí dlaní po stehně intervenovaného jedince (Lovaas, 1987). Fyzický trest považuji v rámci tvarování chování za neadekvátní a přebytný, při širokém spektru možných behaviorálních protokolů a intervencí vedoucích ke snížení problémového chování. Nejdůležitější momentem redukce problémového chování je, u neverbálních nebo omezeně verbálních jedinců, primární rozvoj verbálního chování a jeho pozitivní posilování, což sekundárně přispívá ke snížení problémového chování (Sundberg, 1998). Výuka řečových dovedností v rámci Lovaasovy studie probíhala nejintenzivněji až ve druhém roce studie, tedy až po programech k redukci problémového chování.

V rámci intenzivní experimentální skupiny (n=19) bylo po ukončení studie 47 % dětí (9 z 19) „neodlišitelných“ od neurotypicky se vyvíjejících vrstevníků, kdy přestaly naplňovat diagnostická kritéria autismu, u 42 % dětí přetrvávaly významné deficity v oblasti řeči a u 10 % dětí nebylo pozorováno výrazné zlepšení (Lovaas, 1987). Obecné zlepšení sociálních a kognitivních funkcí bylo pozorováno u 89 % dětí (Lovaas, 1987). V rámci kontrolní skupiny s kombinovanou intervencí behaviorální a speciálně pedagogickou došlo ke zmírnění symptomatiky u 42 % dětí, v rámci kontrolní skupiny se speciálně-pedagogickou intervencí dosáhlo 1 dítě z 20 na své neurotypicky se vyvíjející vrstevníky (Lovaas, 1987).

Lovaasova studie dala základ stěžejním principům tzv. „Lovaasovy terapie“, která by měla být aplikována časně, intenzivně a individualizovaně, v souladu s behaviorálními principy, v domácím prostředí a za spoluúčasti rodičů (The Lovaas center, 2013). Lovaasova „1987 studie“ má zcela jistě metodologické nedostatky, nepracuje dostatečně s pozitivním posilněním, motivujícími operacemi a časným rozvojem verbálního chování napříč verbálními operanty.

Interpretace výsledků z této studie může být zavádějící, neboť nemůžeme očekávat optimální terapeutický efekt EIBI u téměř 50% jedinců na základě tak malé kohorty subjektů u syndromické diagnózy s tak vysokou interindividuální biologickou i behaviorální variabilitou. Nicméně přínos Lovaasovy práce pro jedince s neurovývojovými syndromy a s poruchami učení a chování zcela jistě vysoce převyšuje její nedostatky, neboť poukazuje na obrovský potenciál faktorů prostředí v modifikaci chování a učení.

V roce 1993 navíc Lovaas se svými kolegy publikoval pokračující studii těchto dětí, kterým bylo v té době v průměru 11 let, kdy z původních 9 dětí, po EIBI neodlišitelných od dětí neurotypicky se vyvíjejících, jich 8 udrželo úroveň dovedností a znalostí a studovaly nadále na běžné škole bez nutnosti speciálních podpůrných opatření (The Lovaas center, 2013). Tato práce opět podporuje potenciál změny chování a učení vlivem faktorů prostředí.

5.3 Verbální chování – aplikovaná behaviorální analýza (VB-ABA)

Pro současné postupy v rámci behaviorální teorie i terapie jsou zásadní práce Jacka Michaela, behaviorálního analytika, který vychází z detailního rozboru Skinnerovy práce o principech pozitivního posílení, motivujících operací a verbálního chování (Sundberg, 1998). Na teoretických základech Skinnerovy knihy Verbální chování (Verbal Behavior) z roku 1957 vznikl postupně nový směr aplikované behaviorální analýzy zaměřený na rozvoj funkčních komunikačních dovedností napříč verbálními operanty, který se nazývá verbální chování – aplikovaná behaviorální analýza (Verbal behavior – Applied behavior analysis, VB-ABA) (Sundberg, 2014). O Skinnerově funkčním pojetí řeči a jednotlivých verbálních operantech pojednávají první části této 5. kapitoly (viz výše).

5.3.1 Rozvoj verbálního chování jako prevence problémového chování

U většiny neverbálních či minimálně verbálních dětí lze předpokládat rozvoj různých forem problémového chování (záchvaty vzteku či pláče či jiné podoby rušivého chování, sebestimulace, agresivní chování, sociální odtazení), neboť tyto formy chování plní u těchto dětí

komunikační funkci (Sundberg, 1998). Negativní problémové chování je velmi účinnou formou komunikace pro neverbální děti, neboť reakce dospělých na toto chování jsou velmi rychlé až okamžité (Sundberg, 1998). Naplní-li problémové chování svoji funkci, dojde k jeho posílení do budoucna.

Funkcí problémového chování může být například únik z neoblíbené aktivity či ze zadané instrukce či požadavku. Na ilustrativním příkladu může únikové chování vypadat například takto: dítě dostane od rodiče požadavek na ukončení oblíbené aktivity, dítě tuto oblíbenou aktivitu nechce ukončit, začne plakat a házet sebou o zem, rodiče tedy v důsledku tohoto problémového chování ustoupí od původního požadavku na ukončení oblíbené aktivity, což do budoucna posiluje toto problémové chování s funkcí úniku.

Další funkcí problémového chování může být například snaha něco získat – pozornost, oblíbený předmět, jídlo či aktivitu. Na ilustrativním příkladu může problémové chování s funkcí získat pozornost vypadat takto: dítě nemá dostatek matčiny pozornosti, matka dítěte telefonuje a věnuje pozornost této konverzaci, dítě nemá schopnost samostatné funkční hry a začne dysfunkčně rozhazovat hračky po místnosti, matka dítě okřikne a věnuje mu tím pozornost (i negativní pozornost je pozornost), čímž do budoucna posiluje toto problémové chování s funkcí získat pozornost.

Efektivní rozvoj verbálního chování, zejména u neverbálních nebo minimálně verbálních dětí, spolupodmiňuje redukcí až eliminací problémového chování (Sundberg, 1998). VB-ABA pracuje oproti „klasické“ Lovaasově ABA terapii na funkčním rozvoji řečových dovedností dle jednotlivých verbálních operantů od počátku terapie (Sundberg, 1998; Lovaas, 1987). Nejdůležitějším verbálním operantem pro rozvoj funkční komunikace je mand, neboť umožňuje vyjádřit přání a potřeby dítěte/jedince (Sundberg, 1998). Pokud má dítě dostatečný repertoár mandů, problémové chování jako dysfunkční komunikační kanál by mělo být postupně substituováno funkčním verbálním chováním. U neverbálních dětí je tedy nutná časná VB-ABA intervence s rozvojem verbálního chování, aby se problémové chování nestalo pevnou součástí repertoáru jejich chování (Sundberg, 1998).

5.3.2 Výuka mandů a ostatních verbálních operantů

„Mandování“ se vyučuje v rámci NET (Natural Environment Teaching, „učení v přirozeném prostředí“) (Sundberg, 1998), kde formou hry navozuje terapeut motivující operace, které dokážou „vykouzlit“ první mandy o oblíbené činnosti či aktivitu dítěte/ jedince s PAS. VB-ABA využívá velmi často motorické znaky k získání prvních mandů u neverbálních nebo minimálně verbálních dětí. Znak je motorický akt horních končetin, který umožňuje různý stupeň podpory (prompt) ze strany terapeuta směrem k dítěti při realizaci znaku, čímž je umožněn princip bezchybného učení (errorless teaching). Již víme, že bezchybné učení je časově efektivnější mechanismus učení než práce s chybou (Sweatt, 2010). S rozvojem funkční vokalizace můžeme individuálně přejít od motorického znaku k vokálním mandům (řeč), které by měly být vždy naším primárním cílem (Sundberg, 1998).

Při výuce mandů pracujeme s oblíbenými předměty a činnostmi dítěte v rámci zábavné hry, kdy primární snahou terapeuta je navodit motivující operace. Definice mandu je naplněna pouze v případě, že dítě má o konkrétní předmět nebo činnost zájem, že má motivaci získat konkrétní předmět nebo zahájit konkrétní činnost (Sundberg, 1998). Před zahájením i během výuky mandů je proto vhodné mít aktualizovaný seznam pozitivních posilňovačů chování (positive reinforcers) - tedy oblíbených aktivit, hraček a dalších předmětů, eventuálně oblíbeného jídla, se kterými může terapeut v rámci NET pracovat a kolem kterých může navozovat motivující operace (Sundberg, 2014).

Terapeut by sám měl být „napárován“ s těmito oblíbenými aktivitami a stát se rovněž pro dítě podmíněně oblíbeným (Sundberg, 2014). Posilňovače by neměly být pro dítě volně dostupné, neboť při jejich nasycení nemůže terapeut vyvolat motivaci pro mand (Sundberg, 2014). A jak již víme, mand bez motivace není mand. Nicméně poskytování posilňovačů dítěti tzv. „zadarmo“ (freebies) v rámci hry je důležitou součástí práce v NETu, neboť umožní navodit motivující operace, tedy „zájem“ dítěte, a vyvolat mand o aktivitu, o předmět.

Výuka ostatních verbálních a neverbálních operantů probíhá v rámci DTT u stolu (Discrete Trial Teaching; učení v postupných krocích) (Sundberg, 1998). Při DTT se využívá princip diferencovaného odměňování (differential reinforcement), kde, zjednodušeně, správnou odpověď odměním více a posilním tím toto chování do budoucna. Míra posilnění je určena tzv. VR

poměrem (Variable Ratio; variabilní poměr) mezi průměrným počtem správných odpovědí a posilněním (odměnou). Například při VR poměru 3 poskytnu posilnění v průměru po 3 správných odpovědích; tedy například po 2, 4, 5, 1 správné odpovědi, kde $2+4+5+1 = 12$; kdy $12:4=3$. Rovněž při DTT využívám princip bezchybného učení (errorless teaching), kde se s pomocí různých forem a stupňů podpory/ nápovědy snažím docílit bezchybného učení, které je časově efektivnější než práce s chybou. Z textu výše už víme, že v rámci principu vyhasínání je nutný k aktivnímu potlačení dříve naučeného chování/učení větší četnost prezentace environmentálního stimulu/diskriminačního podnětu, než je tomu u bezchybného učení (Sweatt, 2010).

Poměry času stráveného v NET a v DTT se liší dle vývojového profilu dítěte. NET tvoří zpočátku 80% a DTT tvoří 20% z celkového času stráveného v terapeutické místnosti, neboť zpočátku se terapie soustředí na výuku mandování v rámci hry při silné motivaci dítěte (Sundberg, 1998). V rámci NET dochází rovněž k rozvoji dovednosti hry přes modelování chování terapeutem. Optimálně se střídá NET s DTT vícekrát po sobě v rámci jednoho terapeutického „sezení“ (Sundberg, 1998). S postupným nabýváním komunikačních schopností a socializačních dovedností se poměry práce v rámci NET a DTT individuálně mění (Sundberg, 1998).

5.3.3 Individualizovaná analýza chování a individualizovaná behaviorální intervence s pomocí nástroje VB-MAPP

Verbální chování - aplikovaná behaviorální analýza (dále VB-ABA) pracuje individuálně s objektivními behaviorálními daty konkrétního jedince. Jednou ze škál využívaných k posouzení dovedností dle vývojového věku, napříč řečovými a sociálními dovednostmi, je VB-MAPP (Verbal Behavior Milestones Assessment and Placement Program) (Sundberg, 2014). Opět, podrobná analýza VB-MAPP testové baterie je nad rámec této diplomové práce. Nastíním zde tedy přibližný proces testování dovedností a bariér a jejich následnou analýzu behaviorálním analytikem, která podmiňuje vypracování individuálního terapeutického plánu.

Před zahájením VB-ABA terapie se provede podrobné testování vstupních („baseline“) individuálních dovedností – konkrétně mandů, taktů, intraverbálů, vokální imitace (echoic), receptivního porozumění instrukcím (receptive nebo někdy tzv. listener skills), motorické

imitace, nezávislé hry, dále vizuálně-percepčních, lingvistických, sociálních a akademických dovedností, včetně schopnosti fungovat v rámci skupiny či v rámci kolektivu třídy (Sundberg, 2014) Dle výsledků VB-MAPP testování přiřadí behaviorální analytik vývojový věk dítěte pro každou testovanou dovednost v rámci VB-MAPP škály, která je určena pro testování jedinců od narození do 48 měsíců vývojového věku (Sundberg, 2014). Kritéria dovedností a chování jsou jasně, přesně a jednoduše definována pro tři vývojové úrovně v rozmezí 0-18 měsíců, 18-30 měsíců a 30-48 měsíců (Sundberg, 2014). Rovněž jsou jasně definovány i podmínky testování (Sundberg, 2014). Výsledky testování se zanesou jako původní „baseline“ chování do VB-MAPP škály.

Vedle testování dovedností se podrobně analyzuje problémového chování a další bariéry učení každého konkrétního jedince (Sundberg, 2014). VB-MAPP pracuje se škálou 24 bariér, které brání rozvoji učení a řečových a sociálních dovedností (Sundberg, 2014). Eliminace/redukce těchto bariér podmiňuje proces učení a kompenzaci konkrétních deficitů konkrétního jedince (Sundberg, 2014). Tyto bariéry zahrnují například přítomnost problémového chování, omezenou či plnou neschopnost motorické a/nebo vokální imitace (echoic), omezenou či plnou neschopnost mandovat, taktovat a/nebo generalizovat dovednosti, přítomnost repetitivního sebestimulačního a/nebo hyperaktivního chování, závislost na promptech (prompt jako podpora v procesu učení, jehož cílem je zajistit princip bezchybného učení s postupným snižováním podpory během procesu učení až jeho plnou eliminaci), aj. (Sundberg, 2014). Součástí VB-MAPP škály je i tzv. Transition Assessment (volně lze přeložit jako hodnocení možnosti změny či přechodu z individualizovaného modelu vzdělávání do volnějšiho vzdělávacího prostředí), který umožňuje stanovit vhodné vzdělávací prostředí a stupeň pedagogické podpory pro každého konkrétního jedince.

Na základě dat VB-MAPP škály vypracuje behaviorální analytik individuální terapeutický plán s přesným algoritmem behaviorálních programů učení pro následující období, většinou v délce 12 měsíců (Sundberg, 1998). Terapeutickým cílem je postupně dosahovat vyšších vývojových milníků napříč jednotlivými dovednostmi a současně redukovat problémové chování a další bariéry učení (Sundberg, 2014). Výsledky jsou zanášeny do VB-MAPP stupnice po každém testování, které se provádí optimálně každých 6-12 měsíců (Sundberg, 2014). Intraindividuální dynamika změn chování, dovedností a bariér učení definují konkrétní vývojový

profil jedince v rámci VB-MAPP škály. Vedle dynamiky chování terapeutovaného jedince poskytují VB-MAPP data zpětnou vazbu terapeutovi o efektivitě aplikované behaviorální terapie u konkrétního dítěte/jedince.

Připomenula bych zde opět princip učení, které můžeme zobrazit jako posloupnost:

původní („baseline“) chování => podnět prostředí => nové chování

kdy učení je definováno jako změna behaviorální odpovědi vyvolaná environmentálním stimulem (Sweatt, 2010). VB-ABA pracuje se stejnými principy, kdy původní („baseline“) chování je terapeutickým VB-ABA působením optimálně modifikováno v chování nové, což vizualizuje VB-MAPP stupnice vývojových milníků pro jednotlivé dovednosti.

VB-MAPP škála demonstruje široký záběr VB-ABA terapie napříč verbálním i neverbálním chováním. Někdy bývá chybně VB-ABA interpretována jako terapie zaměřená pouze na rozvoj řečových dovedností. Verbální chování v názvu VB-ABA zdůrazňuje využití Skinnerova funkčního pojetí řeči k rozvoji komunikačních schopností. Primární zaměření VB-ABA je na rozvoj vokálních mandů v rámci hry v NET (Natural Environment Teaching; „učení v přirozeném prostředí“), za správného využití motivujících operací (motivating operations, MO) a pozitivního posilování verbálního chování při práci s konkrétním dítětem/jedincem. Efektivní rozvoj verbálního chování umožňuje efektivněji snižovat až eliminovat problémové chování, a optimálně mu zcela předcházet. Další verbální operanty jsou rozvíjeny v rámci DTT (Discrete Trial Teaching; učení v postupných krocích). VB-ABA nicméně neopomíjí aktivně kompenzovat deficity a modifikovat chování napříč celým spektrem dovedností konkrétního jedince. Toto spektrum intervencí zahrnuje i programy na nácvik sebeobslužných dovedností, na úpravu spánkového režimu, chuťových averzí či hypersenzorických potíží.

VB-ABA má potenciál zvyšovat kvalitu života jedinců s PAS a dalšími neurovývojovými syndromy a jejich rodin. Efekt VB-ABA terapie na rozvoj dovedností a redukci bariér je podmíněn individualizovaným přístupem k analýze chování, dovedností i bariér a individualizovanými postupy v rámci cílených intervencí. Doplnění behaviorálních profilů o konektomové profily umožní další individualizaci a optimalizaci diagnosticko-terapeutického procesu u osob s PAS a s dalšími neurovývojovými syndromy.

6 Muzikoterapie

Hudba může mít silný léčivý účinek na lidský organismus díky komplexnímu působení na centrální nervový systém v oblastech percepce, kognice a emocí a tedy i na celkové zdraví (Thompson, 2015). Hudba, její poslech i aktivní produkce byly považovány v historii lidstva v různých kulturách za léčebný prostředek pro tělo i duši. Hudba přináší radost, je motivující, dobře dostupná, finančně nenáročná a jako léčebný prostředek je obecně bez nežádoucích účinků (Thompson, 2015).

Hudba je „fyzická“ a vede k rytmizaci a synchronizaci s tímto rytmem, má potenciál pozitivně ovlivňovat i motorické funkce a expresivní řeč (Thompson, 2015). Hudba je „emoční“, vyvolává pocity štěstí a radosti ovlivněním sekrece neurotransmiterů v centrálním nervovém systému (Thompson, 2015). Hudba je „sociální“ a pomáhá snižovat sociální izolaci osob, včetně jedinců s postižením (Thompson, 2015). Atraktivita hudby zajišťuje dlouhodobou compliance pacientů k léčbě, po dobu mnoha týdnů až měsíců, a tím zvyšuje šanci na zotavení (Thompson, 2015).

Muzikálnost bývá u dětí s PAS i přes narušenou komunikační schopnost velmi často intaktní (Chenausky, 2017). Využití celé řady technik hudební terapie, které jsou nad rámce této diplomové práce, bývá součástí vzdělávání na speciálních školách (Thorová, 2016). V následujícím textu bych zmínila studie, které prokazují pozitivní efekt některých forem muzikoterapie na řečové dysfunkce. Terapie hudbou je dobrým příkladem vlivu prostředí na neuroplasticitu centrálního nervového systému

6.1 Muzikoterapie a neuroplasticita u osob s afázií

V roce 2008 provedl psycholog Teppo Särkämö studii s 60 pacienty s afázií po cévní mozkové příhodě v povodí arteria cerebri media unilaterálně v dominantní hemisféře, s klinicky manifestní afázií (Särkämö, 2010). Pacienti byli randomizováni do 3 skupin, kdy první skupina participantů absolvovala sezení s poslechem oblíbené hudby každý den po dobu 1 hodiny, druhá skupina poslouchala audioknihy každý den po dobu 1 hodiny a třetí skupina neměla žádnou auditivní terapii (Särkämö, 2010). Pacienti byli opakovaně vyšetřeni s pomocí

magnetoencefalografického a neuropsychologického testování (Särkämö, 2010). Největší zlepšení sluchové paměti, verbální paměti a pozornosti bylo prokázáno v první skupině participantů s poslechem oblíbené hudby, pozitivní zlepšení bylo prokázáno i ve druhé skupině s poslechem audioknih, oproti kontrolám (Särkämö, 2010). Särkämöova studie ukazuje na pozitivní efekt pouhého pasivního poslechu hudby a řeči na sensorické mozkové funkce (auditivní paměť) i na vyšší, kognitivní mozkové funkce (verbální paměť a pozornost) (Särkämö, 2010).

Empiricky je již přes více než sto let pozorováno, že někteří pacienti s expresivní afázií jsou schopni zazpívat slova a větné celky, které nicméně nejsou schopni říct (Norton, 2009). V roce 1973 vznikla v Bostonu oficiální terapeutická metoda založená na práci s hudbou, melodií a rytmem, tzv. melodická intonační terapie (Melodic Intonation Therapy, MIT) (Norton, 2009). Tým logopedů a neurologů vypracoval terapeutický protokol primárně pro pacienty s expresivní afázií po cévní mozkové příhodě, kdy základem hudebních sezení byl zpěv slov a krátkých frází na jednoduchou, rytmickou melodii, s motorickým doprovodem rytmického vyklepávání slabik jednou, nedominantní rukou (Sparks, 1974). Neurobiologický mechanismus účinku melodické intonační terapie nebylo v 70. letech možné prokázat. Vědci nicméně předpokládali, že ke zlepšení řečových funkcí by mohly přispět korové oblasti v okolí mozkové léze ipsilaterálně nebo zaktivovaná řečová centra v kontralaterální, nedominantní hemisféře (Schlaug, 2009).

Schlaug a jeho tým se pokusil o desítky let později objektivizovat efekt intenzivní melodické intonační terapie na řečové funkce u osob s chronickou expresivní afázií s pomocí magnetické rezonance. Pacienti s relativně velkou lézí vlevo absolvovali traktografii na 3 Tesla skeneru před zahájením a po ukončení melodické intonační terapie, která spočívala v celkově 75 - 80 sezeních, aplikovaných 1x denně 5 dní v týdnu (Schlaug, 2009). Po ukončení intervence byla na traktografii prokázána remodelace fasciculus arcuatus v pravé, nedominantní hemisféře, konkrétně došlo ve fasciculus arcuatus k významnému nárůstu v počtu a objemu vláken (Schlaug, 2009). Fasciculus arcuatus propojuje primárně Brocovo, Wernickeovo a premotorické korové centrum; jeho léze podmiňuje kondukční afázií (Schlaug, 2009). Fasciculus arcuatus je za fyziologických okolností dominantnější v dominantní, levé hemisféře a subtilnější v nedominantní, pravé hemisféře u většiny praváků. Intenzivní a pravidelná environmentální stimulace v rámci melodické intonační terapie může podmnít u afatických pacientů klinické

zlepšení řečových funkcí, které korelují s remodelací bílé hmoty ve fasciculus arcuatus v nedominantní hemisféře (Schlaug, 2009). Práce Schlauga a jeho týmu ukazuje, že v důsledku environmentální stimulace, zde intenzivní a pravidelnou melodickou a rytmickou stimulací s motorickým doprovodem, může dojít ke klinickému zlepšení řečových funkcí a k morfologickým a funkčním změnám v centrálním nervovém systému, v mozkovém konektomu, oproti kontrolám.

6.2 Muzikoterapie a poruchy řeči u PAS/ vývojové dysfázie

Poruchy řeči patří do triády symptomů typických pro PAS a logicky spolupodmiňují sociální dovednosti i schopnost funkční, zejména imaginární, hry. Je otázkou, u jakého procenta dětí s širokou syndromickou diagnózou PAS se primárně jedná o těžké formy vývojové dysfázie až „afázie“, včetně dysfázií/afázií transkortikálních, kde je zachovaná schopnost opakování slov při naplnění ostatních řečových dysfunkcí charakteristických pro receptivní, motorickou nebo smíšenou afázii/dysfázii. Řeč může být izolovaně narušena ve své expresivní složce při zachované receptivní komponentě řeči nebo smíšená, kdy při primárně narušené receptivní složce řeči je přítomna i expresivní porucha řeči (Rapin, 2009). Primárním terapeutickým cílem u osob s narušenou komunikační schopností napříč neurovývojovými syndromy by měl být vždy rozvoj řeči (viz výše kapitoly o VB-ABA) (Sundberg, 1998). Muzikálnost bývá u dětí s narušenou komunikační schopností velmi často intaktní (Chenausky, 2017). Hudební terapii lze tedy použít jako komplementární terapeutickou metodu k podpoře vokalizace a verbalizace (Wan, 2011).

Recentně byla vyvinuta primárně pro neverbální nebo minimálně verbální (méně než 20 slov) děti s poruchou autistického spektra/ vývojovou dysfázií metoda nazvaná AMMT (auditory-motor mapping training), která je inspirována výsledky výzkumů z melodické intonační terapie u osob s afázií (Wan, 2011). AMMT pracuje se slovní intonací a frázováním a současnou motorickou, bimanuální, aktivitou (bubnování) do rytmu frázování a zpívání (Wan, 2011). V rámci jedné studie s AMMT bylo 6 neverbálních a minimálně vokálních dětí, ve věkovém spektru 5-9 let, intervenováno celkem 40 hodinami AMMT terapie, tedy 5 x 45 minut týdně po dobu 8 týdnů (Wan, 2011). Po ukončení 40 hodin intervence bylo u všech 6 dětí prokázáno

signifikantní zlepšení ve vokalizaci a artikulaci prvních slov a vět, s generalizací vokálních a artikulačních dovedností i mimo naučené dovednosti v rámci AMMT intervence (Wan, 2011).

Využití hudby v terapii PAS a dalších neurovývojových syndromů má široké spektrum záběru. Hudba relaxuje, rytmizuje, stimuluje. Hudbu a hudební nástroje můžeme velmi dobře využít při práci v rámci NET (Natural Environment Teaching; viz výše) k navázání vztahu s terapeutovaným dítětem/jedincem, k výuce mandů (dítě chce hrát na buben, má buben, ale chybí mu paličky, o které si „zamanduje“), jako pozitivní posilňovač (positive reinforcer) žádoucího chování a učení („odměny“ například při práci v rámci Discrete Trial Instruction, DTI; viz výše). Pilotní studie s AMMT ukazují na možný terapeutický přínos pro neverbální nebo minimálně verbální děti napříč neurovývojovými syndromy.

Závěr

Poruchy autistického spektra (PAS) představují heterogenní syndrom se širokým klinickým spektrem symptomů z oblasti řeči, sociální interakce a stereotypního chování. Etiologie syndromu PAS je ve většině případů neznámá. Klasifikační systémy založené na objektivních biologických markerech nemáme v rámci PAS zatím k dispozici. Každý jedinec s PAS, či s jiným neurovývojovým syndromem, je biologický unikát se svým vlastním etiopatogenetickým mechanismem vzniku své konkrétní neurovývojové poruchy, se svým individualizovaným mikrobiomem, se svým individualizovaným mozkovým konektomem, se svým individualizovaným behaviorálním projevem, se svou individuální potřebou intervenčních a podpůrných opatření, se svojí individualizovanou prognózou.

Cílem Projektu lidského konektomu (Human Connectome Project, HCP) je zmapovat mozkový konektom, tedy síť nervových spojení v mozkové kůře, a přiřadit tato objektivní konektomová data zobrazená moderními technikami magnetické rezonance ke konkrétním neuropsychobehaviorálním profilům a patologiím, včetně syndromu PAS. Vědecké výstupy z projektu lidského makrokonektomu zatím poukazují na vysokou interindividuální variabilitu korových oblastí i u zdravých jedinců. Tato konektomová variabilita je velmi pravděpodobně ovlivněna genetickými faktory v součinnosti s faktory prostředí. Zásadní vliv prostředí podporuje i fakt, že ani monozygotická dvojčata nemají shodný konektomový profil.

Rozvoj neurověd, zobrazovacích metod a „omických“ vědeckých oborů by nám měl do budoucna umožnit efektivní diferenciální diagnostiku v psychiatrii a v rámci neurovývojových syndromů. Kombinace znalostí o behaviorálním/vývojovém profilu jedince, o jeho mozkovém konektomu, genomu, epigenomu, mikrobiomu, metabolomu a eventuálně o dalších „omech“ nám umožní individualizovat diagnostický proces, což následně usnadní individualizované intervence u jedinců s PAS v rámci tzv. individualizované medicíny. Diagnostické „popisné nálepky“ neuropsychiatrických syndromů nejspíš tedy postupně naplní svoji významnou historickou roli a s postupem času a s postupem „omických“ výzkumů ztratí na klinickém významu. Namísto práce s jedincem v rámci obecných neurovývojových syndromů budeme ve 21. století pracovat s konkrétním jedincem jako s biologickým unikátem.

Mikrokonektomová data na zvířecích modelech potvrzují vliv prostředí na modifikaci chování a proces učení přes indukci chemických změn DNA v nervových buňkách. Tyto prostředím indukované epigenetické mechanismy ovlivní v nervových buňkách genovou expresi a transkripci, s následnou změnou v mozkové excitabilitě a konektivitě, která klinicky manifestuje jako změna v chování. Četnost prezentace podnětu nutná k vyvolání změny chování/učení má velkou interindividuální variabilitu, zejména mezi dětmi/jedinci s PAS a s dalšími neurovývojovými syndromy. Měli bychom mít ale na mysli, že změny mozkového konektomu a změny chování/ učení jsou na zvířecích modelech možné i u geneticky predeterminovaných poruch učení a paměti, v důsledku působení dostatečně intenzivních a heterogenních environmentálních podnětů.

Aplikovaná behaviorální analýza umožňuje rozvíjet dovednosti, kompenzovat deficity a redukovat bariéry učení u jedinců s PAS a dalšími neurovývojovými syndromy díky individualizované analýze chování a následné intenzivní, individualizované behaviorální intervenci. Vlivem environmentální stimulace s použitím behaviorálních principů dochází v rámci ABA terapie k cílené změně chování. Výzkumné práce s využitím muzikoterapie k podpoře expresivní složky řeči rovněž demonstrují vliv prostředí na neuroplasticitu centrálního nervového systému.

Závěrem můžeme říci, že pedagogické působení patří mezi faktory prostředí a má tedy při adekvátní aplikaci silný potenciál indukovat změnu konektomu a změnu chování, tedy učení. Intenzivní a individualizované pedagogicko-behaviorální intervence hrají zásadní roli v rozvoji dovedností a znalostí, v kompenzaci deficitů a v eliminaci bariér učení u dětí/ jedinců s neurovývojovými syndromy. Odborníci i rodiče těchto dětí by měli pracovat s myšlenkou, že mozkový konektom a chování jsou tvarovatelné vlivy prostředí a že je možná změna k lepšímu. Díky kvalitnímu pedagogickému působení založenému na vědeckých principech je možné významně zvyšovat kvalitu života jedinců s neurovývojovými syndromy a jejich celých rodin.

Seznam použitých informačních zdrojů

American Psychiatric Association: *DSM History* [online], 2019. Washington, DC: American Psychiatric Association [cit. 2019-04-24]. Dostupné z:

<https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/history-of-the-dsm>

AMUNTS, Katrin a Karl ZILLES, 1999. Broca's region revisited: Cytoarchitecture and intersubject variability. *The Journal of Comparative Neurology* [online]. **412**(2), 319-341 [cit. 2019-05-22]. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9861(19990920)412:2<319::AID-CNE10>3.0.CO;2-7. ISSN 0021-9967. Dostupné z: [http://doi.wiley.com/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19990920\)412:2<319::AID-CNE10>3.0.CO;2-7](http://doi.wiley.com/10.1002/(SICI)1096-9861(19990920)412:2<319::AID-CNE10>3.0.CO;2-7)

AUSTIN, John, James CARR a Beth. SULZER-AZAROFF, 2014. *Handbook of applied behavior analysis*. New York: Guilford Press. ISBN 978-1-4625-1338-3.

BAIO, Jon, 2018. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries* [online]. Washington, D.C., **67**(6), 1-23 [cit. 2019-04-23]. DOI: 10.15585/mmwr.mm6745a7. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5919599/>

BARCH, Deanna, Gregory BURGESS, Michael HARMS et al., 2013. Function in the human connectome: Task-fMRI and individual differences in behavior. *NeuroImage* [online]. **80**, 169-189 [cit. 2019-05-25]. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.033. ISSN 10538119. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811913005272>

Connectome Coordination Facility [online], 2011. Bethesda: National Institute of Health [cit. 2019-05-25]. Dostupné z: <https://www.humanconnectome.org/>

Connectome Programs, 2018. *NIH Blueprint: for Neuroscience Research* [online]. Bethesda: National Institute of Health [cit. 2019-05-25]. Dostupné z: <https://neuroscienceblueprint.nih.gov/human-connectome/connectome-programs>

COOPER, John, Timothy HERON a William HEWARD, 2007. *Applied Behavior Analysis*. 2nd ed. New Jersey: Pearson Education. ISBN 0-13-142113-1.

DLOUHÁ, Olga, 2017. *Poruchy vývoje řeči*. 1.vyd. Praha: Galén. ISBN 978-807-4923-142.

FERNÁNDEZ, Eva M. a Helen Smith CAIRNS, 2014. *Základy psycholingvistiky*. Praha: Karolinum. Lingvistika (Karolinum). ISBN 978-80-246-2435-8.

GLASSER, Matthew, Timothy COALSON, Emma ROBINSON et al., 2016. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature* [online]. Springer Nature, **536**(7615), 171-178 [cit. 2019-05-25]. DOI: 10.1038/nature18933. ISSN 0028-0836. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nature18933>

HAGGBLOOM, Steven, Renee WARNICK, Jason WARNICK et al., 2002. The 100 most eminent psychologists of the 20th century. *Review of General Psychology* [online]. **6**(2), 139-152 [cit. 2019-06-12].

DOI: 10.1037//1089-2680.6.2.139. ISSN 1089-2680. Dostupné z:
<http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/1089-2680.6.2.139>

Health Measures: NIH Toolbox [online], 2019. Northwestern University: National Institute of Health [cit. 2019-05-25]. Dostupné z: <http://www.healthmeasures.net>

HOLINGUE, Calliope, Carol NEWILL, Li-Ching LEE, Pankaj PASRICHA a M. DANIELE FALLIN, 2018. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A review of the literature on ascertainment and prevalence. *Autism Research* [online]. **11**(1), 24-36 [cit. 2019-06-04]. DOI: 10.1002/aur.1854. ISSN 19393792. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/aur.1854>

HRDLIČKA, Michal, ed. a Vladimír KOMÁREK, ed., 2014. *Dětský autismus: přehled současných poznatků*. 2., dopl. vyd. Praha: Portál. ISBN 978-80-262-0686-6.

CHENAUSKY, Karen V., Andrea C. NORTON a Gottfried SCHLAUG, 2017. Auditory-Motor Mapping Training in a More Verbal Child with Autism. *Frontiers in Human Neuroscience* [online]. **11** [cit. 2019-06-15]. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00426. ISSN 1662-5161. Dostupné z:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2017.00426/full>

CHOMSKY, Noam, 1967. A Review of B. F. Skinner's Verbal Behavior. *Chomsky.info* [online]. [cit. 2019-06-14]. Dostupné z: https://chomsky.info/1967____/

IBBOTSON, Paul a Michael TOMASELLO, 2016. Evidence Rebuts Chomsky's Theory of Language Learning. *Scientific American* [online]. Springer Nature America, **315**(5), 65-69 [cit. 2019-06-14]. Dostupné z: www.scientificamerican.com

KAPUR, S, 2012. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it?. *Molecular Psychiatry* [online]. London: Nature Research, **2012**(17), 1174-1179 [cit. 2019-05-02]. DOI: 10.1038/mp.2012.105. ISSN 1476-5578. Dostupné z:
<https://www.nature.com/articles/mp2012105>

LOVAAS, O.I., 1987. Behavioral Treatment and Normal Educational and Intellectual Functioning in Young Autistic Children. *J Consult Clin Psychol*. **55**(1), 3-9.

MAREŠ, Jiří, 2013. *Pedagogická psychologie*. Praha: Portál. ISBN 978-80-262-0174-8.

MARÍN, Oscar, 2016. Developmental timing and critical windows for the treatment of psychiatric disorders. *Nature Medicine* [online]. **22**(11), 1229-1238 [cit. 2019-04-21]. DOI: 10.1038/nm.4225. Dostupné z: www.nature.com

Merriam-Webster: Definition of syndrome [online], 2019. Springfield: Merriam-Webster [cit. 2019-04-23]. Dostupné z: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/syndrome>

National Institute of Mental Health [online], 2013. Bethesda: National Institute of Mental Health [cit. 2019-05-02]. Dostupné z: <https://www.nimh.nih.gov/about/directors/thomas-insel/blog/2013/transforming-diagnosis.shtml>

NIH Blueprint: for Neuroscience Research [online], 2019. Bethesda: National Institute of Health [cit. 2019-05-31]. Dostupné z: <https://neuroscienceblueprint.nih.gov/Human-Connectome>

NIH: Research Portfolio Online Reporting Tools [online], 2009. Bethesda: National Institute of Health [cit. 2019-06-01]. Dostupné z: <https://www.report.nih.gov/biennialreport0809/ViewSection.aspx?sid=8&cid=2>

NORTON, Andrea, Lauryn ZIPSE, Sarah MARCHINA a Gottfried SCHLAUG, 2009. Melodic Intonation Therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. **1169**(1), 431-436 [cit. 2019-06-15]. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04859.x. ISSN 00778923. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.2009.04859.x>

PAL, Abhijeet a Frederick KASKEL, 2016. History of Nephrotic Syndrome and Evolution of its Treatment. *Frontiers in Pediatrics*. **4**(56). DOI: 10.3389/fped.2016.00056.

PALMER, David C., 2006. On Chomsky's appraisal of Skinner's Verbal Behavior: A half century of misunderstanding. *The Behavior Analyst* [online]. **29**(2), 253-267 [cit. 2019-06-13]. DOI: 10.1007/BF03392134. ISSN 0738-6729. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/BF03392134>

PETTY, Geoffrey, 2013. *Moderní vyučování*. 6., rozš. a přeprac. vyd. Praha: Portál. ISBN 978-80-262-0367-4.

RAMPON, Claire, Ya-Ping TANG, Joe GOODHOUSE, Eiji SHIMIZU, Maureen KYIN a Joe TSIEN, 2000. Enrichment induces structural changes and recovery from nonspatial memory deficits in CA1 NMDAR1-knockout mice. *Nature Neuroscience* [online]. **3**(3), 238-244 [cit. 2019-06-01]. DOI: 10.1038/72945. ISSN 1097-6256. Dostupné z: http://www.nature.com/articles/nn0300_238

RAPIN, Isabelle, Michelle A. DUNN, Doris A. ALLEN, Michael C. STEVENS a Deborah FEIN, 2009. Subtypes of Language Disorders in School-Age Children With Autism. *Developmental Neuropsychology* [online]. **34**(1), 66-84 [cit. 2019-06-16]. DOI: 10.1080/87565640802564648. ISSN 8756-5641. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/87565640802564648>

ROBINS, Diana, 2014. Validation of the Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised With Follow-up (M-CHAT-R/F). *Pediatrics* [online]. **133**(1), 37-45 [cit. 2019-04-24]. DOI: 10.1542/peds.2013-1813. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3876182/>

SÄRKÄMÖ, Teppo, Elina PIHKO, Sari LAITINEN et al., 2010. Music and Speech Listening Enhance the Recovery of Early Sensory Processing after Stroke. *Journal of Cognitive Neuroscience* [online]. **22**(12), 2716-2727 [cit. 2019-06-15]. DOI: 10.1162/jocn.2009.21376. ISSN 0898-929X. Dostupné z: <http://www.mitpressjournals.org/doi/10.1162/jocn.2009.21376>

SHARON, Gil, Nikki Jamie CRUZ, Dae-Wook KANG et al., 2019. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell* [online]. **177**(6), 1600-1618 [cit. 2019-06-04]. DOI: 10.1016/j.cell.2019.05.004. ISSN 00928674. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867419305021>

SHAW, P., K. ECKSTRAND, W. SHARP et al., 2007. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. **104**(49), 19649-19654 [cit. 2019-06-01]. DOI: 10.1073/pnas.0707741104. ISSN 0027-8424. Dostupné z: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0707741104>

SCHLAUG, Gottfried, Sarah MARCHINA a Andrea NORTON, 2009. Evidence for Plasticity in White-Matter Tracts of Patients with Chronic Broca's Aphasia Undergoing Intense Intonation-based Speech Therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. **1169**(1), 385-394 [cit. 2019-06-15]. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04587.x. ISSN 00778923. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.2009.04587.x>

SKINNER, Burrhus Frederic, 1957. *Verbal Behavior*. Reprint ed. 2014. Ann Arbor: XanEdu Pub. ISBN 978-0874115918.

SMITH, Tristram, 2013. What is evidence-based behavior analysis?. *The Behavior Analyst* [online]. **36**(1), 7-33 [cit. 2019-06-01]. DOI: 10.1007/BF03392290. ISSN 0738-6729. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/BF03392290>

SPARKS, Robert, Nancy HELM a Martin ALBERT, 1974. Aphasia Rehabilitation Resulting from Melodic Intonation Therapy. *Cortex* [online]. **10**(4), 303-316 [cit. 2019-06-15]. DOI: 10.1016/S0010-9452(74)80024-9. ISSN 00109452. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010945274800249>

SPORNS, Olaf, 2012. *Discovering the human connectome* [online]. I. Title. Cambridge, Mass.: MIT Press [cit. 2019-05-18]. ISBN 978-0-262-01790-9.

SPORNS, Olaf, Giulio TONONI a Rolf KÖTTER, 2005. The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *PLoS Comput Biol.* [online]. **1**(4), 42 [cit. 2019-05-18]. DOI: 10.1371/journal.pcbi.0010042. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1239902/>

SUNDBERG, Mark, 2014. *VB-MAPP: Verbal Behavior Milestones Assessment and Placement Program*. 2nd ed. Concord: AVB Press. ISBN 978-0-9818356-6-2.

SUNDBERG, Mark a James PARTINGTON, 1998. *Teaching language to children with autism or other developmental disabilities*. Version 7.4. Concord: AVB Press. ISBN 978-0-9818356-5-5.

SWEATT, J. David, 2010. *Mechanisms of Memory*. 2nd ed. London: Elsevier. ISBN 978-0-12-374951-2.

SWEATT, J., 2013. *Epigenetic regulation in the nervous system: basic mechanisms and clinical impact*. Waltham, MA: Academic Press. ISBN 01-239-1494-9.

The Integrative Human Microbiome Project, 2019. *Nature* [online]. **569**(7758), 641-648 [cit. 2019-06-04]. DOI: 10.1038/s41586-019-1238-8. ISSN 0028-0836. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/s41586-019-1238-8>

The Lovaas center [online], 2013. Nevada [cit. 2019-06-11]. Dostupné z: <http://thelovaascenter.com>

THOMPSON, William Forde a Gottfried SCHLAUG, 2015. The Healing Power of Music. *Scientific American Mind* [online]. **26**(2), 32-41 [cit. 2019-06-15]. DOI: 10.1038/scientificamericanmind0315-32. ISSN 1555-2284. Dostupné z: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/scientificamericanmind0315-32>

THOROVÁ, Kateřina, 2016. *Poruchy autistického spektra*. Vydání třetí, přepracované a rozšířené. Praha: Portál. ISBN 978-80-262-0768-9.

TOPOL, Eric J., 2014. Individualized Medicine from Prewomb to Tomb. *Cell* [online]. **157**(1), 241-253 [cit. 2019-06-09]. DOI: 10.1016/j.cell.2014.02.012. ISSN 00928674. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867414002049>

UCLA Brain Mapping Center [online], 2019. Los Angeles: UCLA [cit. 2019-05-31]. Dostupné z: <http://www.bmap.ucla.edu>

VAN ESSEN, David, Stephen SMITH, Deanna BARCH, Timothy BEHRENS, Essa YACOUB a Kamil UGURBIL, 2013. The WU-Minn Human Connectome Project: An overview. *NeuroImage* [online]. **80**, 62-79 [cit. 2019-05-23]. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.041. ISSN 10538119. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811913005351>

VAN ESSEN, David C., Chad J. DONAHUE a Matthew F. GLASSER, 2018. Development and Evolution of Cerebral and Cerebellar Cortex. *Brain, Behavior and Evolution* [online]. **91**(3), 158-169 [cit. 2019-05-22]. DOI: 10.1159/000489943. ISSN 0006-8977. Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/FullText/489943>

WAN, Catherine Y., Loes BAZEN, Rebecca BAARS et al., 2011. Auditory-Motor Mapping Training as an Intervention to Facilitate Speech Output in Non-Verbal Children with Autism: A Proof of Concept Study. *PLoS ONE* [online]. **6**(9) [cit. 2019-06-16]. DOI: 10.1371/journal.pone.0025505. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0025505>

WEINEROVÁ, Renata, 2014. *Romové a stereotypy: výzkum stereotypizace Romů v Ústeckém kraji*. Praha: Karolinum. ISBN 978-80-246-2632-1.