

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Katedra antropologie a genetiky člověka

Bakalářská práce



Poruchy autistického spektra a nové přístupy v jejich léčbě

Autism spectrum disorders and new approaches in their treatment

Jan Novák

Školitel: doc. RNDr. Petr Sedlak, Ph.D.

Praha, 2014

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyly předloženy k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne:

Podpis:

Poděkování:

Za odborné konzultace a podnětné připomínky děkuji svému školiteli doc. RNDr. Petru Sedlakovi, Ph.D.

Abstrakt

Poruchy autistického spektra zasahují do kvality života mnoha jedinců a jejich okolí. Lidé, kteří trpí tímto komplexním, tedy duševním i somatickým onemocněním, jsou v populaci diagnostikováni čím dál častěji. Za více než 70 let od prvního popsání autistické poruchy pokročily výzkum, diagnostika i terapie značně dopředu a kvalita života nemocných oproti dřívějšímu stavu značně stoupá. Doposud ale nebyla plně prozkoumána etiologie tohoto onemocnění a není známa ani univerzální terapie. Tato práce je shrnutím současného poznání na poli výzkumu a především terapie poruch autistického spektra.

Klíčová slova: poruchy autistického spektra, etiologie, terapie, diagnostika, dietní opatření, farmakoterapie

Autism spectrum disorders affect the quality of life of many individuals and their neighborhood. People with this complex disorder, i.e. mental and somatic diseases are diagnosed in a population more and more often. Progress in research, diagnostics and therapy increase significantly since first description of autistic disorder more than 70 years ago, quality of life is increasing. Currently the etiology has not been fully elucidated, same like universal therapy. This work is a summary of the current knowledge in the field of research and therapy of autism spectrum disorders.

Keywords: autism spectrum disorders, etiology, therapy, diagnostics, nutrition, pharmacotherapy

Obsah

Abstrakt	
Seznam zkratk	
Úvod	1
1. Poruchy autistického spektra	2
1.1. Vymezení pojmu	2
1.1.1. <i>Autistická porucha</i>	2
1.1.2. <i>Aspergerův syndrom</i>	3
1.1.1. <i>Nespecifická pervazivní porucha</i>	4
1.2. Diagnostika PAS	4
1.3. Epidemiologie a ekonomický faktor PAS	5
1.4. Etiologie PAS	7
1.4.1. <i>Etiologie na psychologickém základě</i>	7
1.4.2. <i>Etiologie založená na genotypu</i>	8
1.4.3. <i>Etiologie environmentální</i>	8
2. Terapie PAS	11
2.1. Psychoterapie PAS	11
2.1.1. <i>Kognitivně-behaviorální terapie</i>	12
2.1.2. <i>Trénink sociálních dovedností</i>	12
2.2. Dietní opatření u pacientů s PAS	13
2.3. Farmakoterapie PAS	15
2.3.1. <i>Standardní farmakoterapie PAS</i>	15
2.3.1.1. <i>Standardní farmakoterapie úzkostných poruch a depresí</i>	16
2.3.1.2. <i>Standardní farmakoterapie repetitivního chování</i>	17
2.3.1.3. <i>Standardní farmakoterapie nespavosti</i>	18
2.3.2. <i>Experimentální farmakoterapie PAS</i>	20
2.3.2.1. <i>Experimentální farmakoterapie PAS pomocí oxytocinu</i>	21
3. Diskuse a závěr	23
4. Seznam použité literatury	24
Webové zdroje	31

Seznam zkratek

APA = Americká psychiatrická asociace

APP = atypická antipsychotika

AS = Aspergerův syndrom

CBT = *cognitive-behavioral therapy* (kognitivně-behaviorální terapie)

CDC = *Centers for Disease Control and Prevention* (Centra pro kontrolu a prevenci nemocí – působí pouze na území USA)

DSM = *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Diagnostický a statistický manuál pro klasifikaci duševních chorob)

DZ = dizygotický

FDA = *Food and Drug Administration* (Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv)

GF = *glutein free* (bez glutenu)

GFCF = *glutein free, casein free* (bez glutenu a casein)

GMC = *General Medical Council* (britská obdoba Lékařské komory)

MKN = mezinárodní klasifikace nemocí (vydává Světová zdravotnická organizace)

MMR (vakcína) = *measles-mumps-rubella* (očkovaní proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám)

MZ = monozygotický

OP = organofosfáty

PAS = poruchy autistického spektra

SSRI = *Selective serotonin reuptake inhibitor* (selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu)

SST = *social skills training* (Trénink sociálních dovedností)

SÚKL = Státní ústav pro kontrolu léčiv

TCA = tricyklická antidepresiva

VFA = vysoce funkční autismus

VZP = Všeobecná zdravotní pojišťovna (největší zdravotní pojišťovna v České republice)

WHO = *World Health Organization* (Světová zdravotnická organizace – působí na území členských států OSN)

Úvod

Poruchy autistického spektra (dále PAS) u dětí a dospívajících jsou závažnou vývojovou vadou, která významně zasahuje do kvality života mnoha lidí. Z provedených epidemiologických studií vyplývá, že prevalence PAS v populaci vykazuje stoupající trend. Díky tomu, že PAS se přímo dotýkají více oborů, je výzkum v této oblasti velmi komplexní a dynamický.

Výzkum PAS by se dal rozdělit do více oblastí. V první řadě je nutné popsat PAS s veškerými projevy (biologickými, psychickými, sociálními), praktická aplikace těchto poznatků je poté v diagnostice a epidemiologii. Druhou oblastí výzkumu je pátrání po etiologii PAS. Opět zde nacházíme více odborných pohledů – biologické vědy mají konkrétně v této oblasti své pevné místo a ohromný potenciál, praktická aplikace těchto poznatků může být do budoucna v prevenci. Poslední a z mého pohledu asi nejdůležitější oblastí je hledání té nejvhodnější terapie. Stejně jako u předchozích bodů můžeme na terapii nahlížet z pohledu více oborů – a praktická aplikace poznatků z této oblasti je zřejmá – zlepšení kvality života pacientů s PAS.

Cílem této práce je vymezit pojem PAS a popsat současný stav výzkumu na poli epidemiologie, etiologie, a především diagnostiky s důrazem na rozdílné pohledy jednotlivých oborů za použití recentní literatury.

1. Poruchy autistického spektra

1.1. Vymezení pojmu

Poruchy autistického spektra (dále PAS) jsou relativně mladým pojmem, který nahradil původní a dle současných diagnostických kritérií příliš úzký pojem autistická porucha. Autistickou poruchu poprvé podrobně popsal a definoval americký dětský psychiatr Leo Kanner (1943). Ve své praxi se u řady pacientů setkal s podobnými vzorci chování, které se vyznačovaly odmítáním změn a osamělostí, a proto také pojmenoval toto chování jako dětský autismus (z řeckého autós = sám). Na základě těchto pozorování posléze publikoval svoji práci složenou z jedenácti kazuistik (osm chlapců a tři dívky) a detailnějšího rozboru těchto projevů včetně domněnky o etiologii založené na chladném vztahu matky vůči postiženému dítěti. Kazuistiky mají velmi široký záběr včetně pozorování rodičů a následné komunikace s nimi (Kanner, 1943). Zařazení pozorovaných poruch by z pohledu dnešní diagnostiky bylo složitější. Kanner si vystačil s jediným zastřešujícím pojmem: dětská autistická porucha.

Dle amerických Center pro kontrolu a prevenci (dále CDC) zahrnují PAS tyto choroby: autistickou poruchu, Aspergerův syndrom a nespecifickou pervazivní chorobu (URL1). V rámci této práce se zaměřím pouze na škálu PAS definovanou dle CDC, která se shoduje se škálou definovanou dle Americké psychiatrické asociace (dále APA) a jí vydaným nejaktuálnějším Diagnostickým a statistickým manuálem pro duševní choroby – DSM V (Machado et al., 2013). Je nutné mít na paměti, že definice PAS a škála chorob, které zastřešuje, není striktní a v jednotlivých publikacích se autoři nemusí shodovat.

1.1.1. *Autistická porucha*

Autistickou poruchou se rozumí komplexní duševní onemocnění, které postihuje celkový vývoj dítěte. Projevuje se opožděným vývojem řeči a dalšími logopedickými vadami, poruchami v sociální interakci, věkově atypickým chováním a mentální

retardací. V americké populaci bývá tato porucha v rámci PAS diagnostikována jako první, medián věku pro první diagnostikování autistické poruchy je 48 měsíců a tvoří 43 % diagnóz v rámci PAS (Baio, 2012).

Pozoruhodným jevem, který bývá spojován s autistickou poruchou, je savant syndrom (z francouzského *savoir* = vědět). Jedná se většinou o kombinaci nízkého inteligenčního kvocientu (dále IQ) a úzce profilovaného nadání pro určitou činnost (například hra na hudební nástroj, aritmetika, architektura). Smutným faktem je, že tyto schopnosti má pouze malá část osob trpících autistickou poruchou (asi 10 %), a zároveň asi polovina lidí se savant syndromem trpí autistickou poruchou (Treffert, 2014). Nositelé těchto vlastností jsou i v odborné literatuře nazýváni jako savanti (Howlin et al., 2009). Existuje celá řada kazuistik a případových studií, které popisují pozoruhodné schopnosti savant autistů, jako například absolutní sluch či kalendářní paměť (Bouvet et al., 2014).

1.1.2. *Aspergerův syndrom*

Tento syndrom zasahuje do vývoje dítěte mírněji než autistická porucha. Projevuje se poruchami v sociální interakci, velmi neobvyklými zájmy, opožděným motorickým vývojem a věkově atypickým chováním. Intelekt a řeč bývají zpravidla v normě. V americké populaci bývá tato porucha v rámci PAS diagnostikována jako poslední (medián věku pro první diagnostikování Aspergerova syndromu je 75 měsíců) a tvoří 9 % diagnóz v rámci PAS (Baio, 2012). To, že jsou děti trpící Aspergerovým syndromem diagnostikovány v pozdějším věku, by se dalo přisoudit celkově mírnějším a méně zřetelným projevům proti autistické poruše. Prvním, kdo popsal projevy této nemoci, byl Hans Asperger, rakouský pediatr, který v roce 1944 publikoval svoji práci, kde na kazuistikách čtyř chlapců popisuje autistickou dětskou psychopatii, jak toto onemocnění sám pojmenoval. Diagnostickými kritérii byla: zhoršená sociální interakce, zhoršená komunikace a repetitivní vzorce chování (Asperger 1944; překlad Frith, 1991).

Pravdou je, že tato práce, publikovaná pouhý rok po Leo Kannerovi, nebyla během Aspergerova života příliš známa (jedním z faktorů je samozřejmě původní jazyk publikace – němčina), a za proslavením jeho práce stojí německá vývojová a klinická

psycholožka Uta Frith, která publikovala překlad Aspergerova originálního článku z němčiny do angličtiny.

Je na místě uvést, že Aspergerův syndrom bývá v publikacích zaměňován s pojmem vysoce funkční autismus (dále VFA). Celá řada odborníků vyjádřila názor, že AS a VFA je stejná porucha, a volali proto po jednotné nomenklatuře (Mayes, Calhoun, & Crites, 2001). Na základě těchto hlasů byl VFA vyřazen z posledního, pátého vydání Diagnostického a statistického manuálu pro duševní choroby (Machado et al., 2013; URL2). V rámci své práce přistupuji k těmto pojmům jako k záměnným.

1.1.1. *Nespecifická pervazivní porucha*

V literatuře je též známa jako atypický autismus a vyznačuje se přítomností autistických rysů, ale ne v takové míře a kombinaci, aby mohly být diagnostikovány autistická porucha či Aspergerův syndrom (Machado et al., 2013; URL2). V americké populaci bývá tato porucha v rámci PAS diagnostikována přibližně ve stejném věku jako autistická porucha (medián věku pro první diagnostikování Aspergerova syndromu je 75 měsíců) a tvoří 47 % diagnóz v rámci PAS (Baio, 2012).

1.2. Diagnostika PAS

PAS se řadí mezi poruchy, které jsou v současnosti diagnostikovány pouze na základě psychologicko–psychiatrického vyšetření, a to dle striktních diagnostických kritérií. Pro diagnostikování PAS se využívají především dva diagnostické manuály: DSM a MKN. Nejnovější DSM V. z roku 2013, za jehož vydáním stojí APA, je komerčně prodávaným produktem (URL2), MKN (aktuální verze 10), který vydává WHO a je šířen zcela zdarma (URL3). Oba systémy jsou při diagnostikování postaveny na takzvané triádě, a zaměřují se tedy v diagnostice na tyto abnormality: poruchy v sociální interakci, poruchy v komunikaci a omezené a repetitivní vzorce chování a zájmů. Při srovnání těchto diagnostických manuálů na stejném vzorku 150 vybraných dospělých jedinců byl záchyt pro PAS 75 % při použití MKN 10 a pouhých 42 % při použití DSM V. s tím, že dalších 14 % zařadil tento systém do vlastní kategorie chorob sociální komunikace, u nichž mají diagnostická kritéria velmi blízko k PAS (Wilson et al., 2013). Nelze samozřejmě určit, který systém je

objektivnější, pro odlišný záchyt je však speciálně v epidemiologických studiích nutné brát v potaz použitou diagnostiku.

V současné době je velmi rozvinutý výzkum v oblasti kandidátních biologických markerů. Jedná se například o statisticky signifikantní zvýšené hladiny plazmatického argininu a taurinu a snížené hladiny pyroglutamátu a kyseliny mléčné (Kuwabara et al., 2013), případně o výzkum kandidátních genů (Risch et al., 1999), genetických abnormalit spojených s PAS a aplikaci těchto poznatků v genetickém screeningu (Howell et al., 2013). Lze předpokládat, že v několika následujících letech naleznou biologické markery své místo v diagnostice vedle psychologicko–psychiatrického vyšetření.

1.3. Epidemiologie a ekonomický faktor PAS

Prevalence PAS je podle studie vztažená na stav k roku 2008 113 postižených na 10 tisíc jedinců, což odpovídá průměrnému výskytu jednoho nemocného na 88 jedinců při poměru chlapci/dívky 4,6. Tato čísla jsou velmi alarmující, protože jen o šest let starší data získaná a zpracovaná stejnou metodikou stanovila prevalenci pro autismus 64 postižených jedinců na 10 tisíc, což odpovídá průměrnému výskytu jednoho nemocného na 156 jedinců. Jednalo se o studii provedenou na reprezentativním vzorku více než 300 tisíc Američanů, koordinovanou CDC za použití diagnostických kritérií dle DSM IV., (Baio, 2012). Vzhledem k tomu, jak komplexně a metodicky přistupuje CDC k mapování prevalence PAS v USA, neexistuje v současnosti dle mého názoru relevantnější studie – prevalence 1/88 bývá mimo odbornou literaturu přijímána jako fakt. Obdobné výsledky se potvrdily například na Islandu, kde se na souboru 22 229 dětí podařilo ustanovit prevalenci PAS 120,1 postižených na 10 tisících jedincích. To tedy odpovídá jednomu diagnostikovanému případu PAS na 83 jedinců. Zajímavý je ale poměr nemocných chlapců a dívek v islandské studii – 2,8, diagnostická kritéria byla stanovena dle MKN-10 (Saemundsen, Magnússon, & Georgsdóttir, 2013). Vůbec nejvyšší prevalenci PAS, kterou se mi podařilo dohledat, vykazuje korejská populace, kde se na vzorku 55 266 dětí při použití diagnostických kritérií dle DSM IV. podařilo prokázat prevalenci PAS

189 k 10 tisícům (to odpovídá jednomu případu na 53 jedinců) u vzorku běžné populace. Dále se v rámci tohoto výzkumu zaměřovali na děti ve speciálních školách spolu s dětmi v registru postižených, kde se pochopitelně zjistila mnohem vyšší prevalence, konkrétně 264 dětí s PAS na 10 tisíc, tj. jeden případ na 38 jedinců bez postižení (Kim et al., 2011). Poslední zmíněná data nemohou být, s přihlédnutím k jejich výběrovému vzorku, porovnávána s ostatními epidemiologickými studiemi, ale celkem zajímavě hovoří o výskytu PAS mimo standardní školy.

Je nutné si uvědomit, že s rostoucí prevalencí rostou i výdaje na léčbu postižených PAS. V USA se jedná o téměř 33% nárůst výdajů mezi roky 2000 a 2003, konkrétně z částky 127 dolarů na 169 dolarů na jednoho amerického občana ročně. Za tento růst může především nárůst prevalence PAS, samotné výdaje na jednoho pacienta s PAS vzrostly v tomto období průměrně o 3,1 % (Wang & Douglas, 2010). Velmi recentní data z VZP (URL4) hovoří o nárůstu výdajů na léčbu PAS v ČR mezi léty 2011 a 2013, způsobenou obdobně jako v USA rostoucí prevalencí. U samotných výdajů došlo dokonce k mírnému snížení z 39 332 Kč v roce 2011 na 38 738 Kč v roce 2013, připadající na kompletní zdravotní roční péči o pacienta s PAS (průměrná výdajová částka na pojištence je necelých 23 tisíc Kč). Prevalence pacientů s PAS pojištěných u VZP stoupla v tomto období o více než 23 % (URL4). Vzhledem k faktu, že VZP měla v roce 2012 více než šest miliónů klientů (URL5), jedná se o relativně reprezentativní vzorek české populace. Spolu s výdaji na léčbu je s PAS spojen ještě jeden faktor – vliv na ekonomickou situaci rodin s PAS. Podle studie provedené v USA, která analyzovala tento vliv v období mezi roky 2002 a 2008, jsou příjmy matek, které mají dítě s PAS, v průměru o 56 % nižší než u těch, které mají zdravé děti, a celkový rodinný příjem je nižší o 28 %. Děti s PAS měly v této studii oba pracující rodiče pouze v 56 % případů, což je o 15 % méně než u dětí bez zdravotních problémů (Cidav, Marcus, & Mandell, 2012).

Proč jsou PAS tak často diagnostikovány a jejich prevalence tak výrazně stoupá, je předmětem výzkumu. Rozhodně musíme brát v potaz fakt, že se v průběhu posledních let rapidně změnila definice PAS a diagnostická kritéria, stejně jako nelze vyloučit vliv prostředí a možné zdokonalení diagnostiky do té míry, že se daří objevovat případy, které by dříve zůstaly neobjasněné. Je tedy pravděpodobné, že

prevalence PAS ve skutečnosti nestoupá (Yoo, 2013). Faktory, které se mohou podílet na vzniku a rostoucí prevalenci PAS, se bude zabývat následující podkapitola.

1.4. Etiologie PAS

Etiologii PAS můžeme rozdělit dle původu působících faktorů na: etiologii na psychologickém základě, etiologii založenou na genotypu a etiologii environmentální (Chaste & Leboyer, 2012). Ve dnešní době se většina odborníků přiklání ke vzájemné interakci faktorů vedoucích ke vzniku autistického fenotypu. Rozdělení těchto faktorů není striktní, kupříkladu environmentální vlivy mohou postihovat psychiku i genetickou informaci.

1.4.1. *Etiologie na psychologickém základě*

První poznatky o etiologii autistické poruchy přinesl sám Leo Kanner, jehož pohled byl čistě psychologický. Postuloval, že autistická porucha vzniká na základě chladného vztahu mezi matkou a jejím dítětem (Kanner, 1943). Tato teorie byla vyvrácena a abnormality ve vztazích mezi matkou a dítětem nebyly u dětí s autistickou poruchou potvrzeny (Cantwell et al., 1979). Turecká studie, která byla zaměřena na sledování rozdílů mezi rodiči s dětmi postiženými PAS a rodiči dětí bez, PAS přesto několik rozdílů zaznamenala. Rodiče dětí s PAS vykazovali vyšší skóre v testu autistického kvocientu, konkrétně v sociálních dovednostech a v komunikačních schopnostech (Kose et al., 2013). Tyto výsledky dle mého názoru svědčí spíše než o specifické výchově o dědičnosti PAS a značné fluiditě samotných autistických rysů. Velmi zajímavé jsou psychologické profily matek dětí, u kterých byly diagnostikovány PAS. Ve studii provedené v Malajsii se podařilo prokázat, že 59 % těchto matek trpí psychickými problémy, a podařilo se u nich dále prokázat (v porovnání s matkami dětí s Downovým syndromem nebo s jinými vývojovými poruchami) vyšší sklony k somatickým potížím, k úzkostným stavům a obdobně jako ve výše zmíněné studii zhoršenou sociální interakci (Shobana & Saravanan, 2014). Faktem však je, že samotná výchova autistického dítěte je psychicky velmi náročná, a

tudíž je celkem pochopitelné, že matky těchto dětí trpí psychickými obtížemi. Přesto je zarážející, jak výrazně se v rámci této studie lišily profily matek dětí s PAS a Downovým syndromem. Dalším faktem podporujícím etiologii na psychologickém základě je účinná aplikace psychoterapie a výchovných metod při léčbě pacientů s PAS, které budou rozebrány dále.

1.4.2. *Etiologie založená na genotypu*

Velký průlom ve výzkumu etiologie PAS nastal s pozorováním výskytu PAS u monozygotických (dále MZ) a dizygotických (dále DZ) dvojčat. První takový výzkum byl proveden na 21 párech dvojčat (10 DZ a 11 MZ), kde vždy alespoň jedno dítě z páru mělo diagnostikovanu některou z forem PAS (Folstein & Rutter, 1977). V případě DZ dvojčat nebyly PAS nikdy diagnostikovány u sourozence. U MZ byla situace odlišná – oba sourozenci trpěli PAS ve čtyřech případech, tj. v 36 % (Folstein & Rutter, 1977). Studie prováděné na dvojčatech jsou z hlediska výzkumu etiologie mimořádně cenné a provádějí se dodnes. Pravděpodobně největší studie, která zkoumá dědičnost a vliv prostředí na přítomnost PAS a byla provedena na 202 párech dvojčat v USA, stanovila míru dědičnosti pro PAS na 41–56 % pro chlapce, 13–16 % pro dívky a mluví o PAS jako o vůbec nejvíce dědičné neurovývojové vadě (Hallmayer, 2011). Díky genetickému mapování a molekulárním metodám výzkumu máme relativně širokou představu o kandidátních genech, které mohou stát za vznikem PAS. Téměř na každém lidském chromozomu se nachází alespoň jeden gen, který je vztažen k etiologii PAS (Folstein & Rosen-Sheidley, 2001). Byly také objeveny odlišnosti v metylaci určitých oblastí DNA, tedy v epigenetice dědičné informace u pacientů s PAS, a to opět u párů MZ dvojčat (Wong et al., 2013).

1.4.3. *Etiologie environmentální*

Mimo genetické faktory se hovoří o celé řadě vlivů environmentálních, které mohou ať samy, nebo právě v kombinaci s určitými geny stát za vznikem PAS. Několik studií a s nimi spojené teorie a hypotézy vzbudily ve společnosti velmi silnou odezvu a vedly

až k panice (Epstein, 2005). Obecně nejdiskutovanějším environmentálním vlivem je vakcinace, konkrétně takzvaná trojkombinace MMR (očkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám), o jejímž vlivu byla v lékařském časopise Lancet publikována kontroverzní a posléze stažená studie, která dávala u vzorku 12 dětí do souvislosti PAS a vakcinaci MMR. Kromě toho další hypotézou uvedenou v této práci bylo, že PAS jsou onemocněním gastrointestinálního traktu (Wakefield et al., 1998). V podstatě okamžitě po vydání byla tato studie napadena kvůli závažným metodologickým chybám. Chyběl například kontrolní soubor, psychometrie byla vyhodnocována neobjektivně rodiči a soubor dvanácti jedinců byl k vyvození publikovaných závěrů považován za příliš malý (Murch, Thomson, & Walker-Smith, 1998). Především však Wakefield a jeho kolegové pochybili po stránce etické. Probandi byli vystaveni relativně invazivním vyšetřením (odběr mozkomíšního moku, kolonoskopie), která nebyla opodstatněna (Harris, 2004). Na základě této kritiky byla ustanovena komise z řad GMC (General Medical Council – britská obdoba Lékařské komory ČR), která v roce 2010 rozhodla o odebrání lékařské licence hlavnímu autorovi této studie – Andrewu Wakefieldovi (URL6). V současné době je toto téma stále aktuální, přičemž kritika očkovacích preparátů se zaměřuje především na adjuvancia (tedy látky zesilující účinek) a konzervanty ve vakcínách.

V současné době je velmi diskutovaným tématem používání thimerosalu ve vakcínách. Thimerosal je organická sloučenina rtuti s antiseptickým účinkem, a proto byl také hojně využíván jako konzervant ve vakcínách. Nyní bychom ho nenalezli v žádné vakcíně v zemích EU, přestože nebyla prokázána souvislost mezi expozicí thimerosalu a výskytem PAS ani jiné negativní působení (Price et al., 2010), což je také oficiální stanovisko CDC a APA. Mimo tento oficiální proud ale vznikají studie, které prokazují negativní působení thimerosalu (Geier et al., 2013). Je proto celkem pochopitelné, že i když se o relevantnosti takových studií dá pochybovat, vyvolává používání thimerosalu především v rodičích očkovaných dětí negativní konotace a farmaceutické firmy dají raději přednost jiným preparátům.

Dalším z uvažovaných environmentálních faktorů je prenatální expozice xenobiotik, která se využívají jako herbicidy a pesticidy. V této souvislosti se hovoří především o organofosfátech (dále OP), o nichž se již podařilo shromáždit celou řadu informací,

kteře se týkají jejich negativního působení na lidský organismus, jako například možná konexe s dětskou leukémií (Soldin et al., 2009) a Parkinsonovou chorobou – v tomto případě v závislosti na konkrétním genotypu (Manthripragada et al., 2010). Americká studie, která se zabývá vlivem OP insekticidů běžně používaných v domácnostech, spojitost mezi prenatální expozicí OP a vznikem PAS opravdu potvrdila, a to jako velmi signifikantní. A protože se jednalo o studii prováděnou na území USA, rozlišovali výzkumníci etnicitu probandů, kde u zkoumaného vzorku populace zjistili, že OP insekticidy jsou v černošské a hispánské populaci aplikovány v mnohem větším měřítku než u bělochů (70,5 %/31,6 %) (Engel et al., 2011). Je jisté, že OP insekticidy pro domácí využití nejsou jediným zdrojem OP v prostředí. Významným zdrojem OP mohou být i kupované ovoce a zelenina. Více než polovina vzorků kupovaného ovoce a zeleniny obsahovala podle americké studie OP či jejich rozkladné produkty (Zhang et al., 2008). Zarážejícím faktem je, že navzdory těmto výzkumům jsou produkovány transgenní rostliny s vysokou tolerancí vůči pesticidům či herbicidům. Například firma Monsanto s jejími Roundup-ready osivy, tedy osivy s odolností vůči vysokým dávkám OP herbicidu Roundup stejného výrobce (URL7).

2. Terapie PAS

Jak plyne z předcházející kapitoly, PAS jsou celospolečenským zdravotním a sociálním problémem, na jehož řešení se vynakládá poměrně vysoká finanční částka z peněz solidárního zdravotního balíku. V ČR vydá VZP na pacienta s PAS v průměru o 68 % větší finanční částku než na průměrného pojištěnce (URL4). Tyto peníze se vynakládají na léčbu a zlepšení kvality života pacientů s PAS. Terapie PAS je velmi komplexní problematikou již kvůli množství oborů, které se svým působením podílejí na formování terapie. V této kapitole se pokusím popsat současné poznání na poli farmakoterapie (a to jak standardní, tak experimentální), psychoterapie a také dietních opatření. Za kauzální léčbu lze ve své podstatě považovat pouze psychoterapii (Hrdlička & Dudová, 2012), podle některých odborníků i dietní opatření (Buie, 2013).

2.1. Psychoterapie PAS

Psychoterapií se rozumí soubor léčebných, preventivních a rehabilitačních metod, které jsou uskutečňovány pouze psychologickými prostředky – tzn. komunikací a vztahovými prostředky (Vymětal, 2004). V rámci PAS je hojně využíváno především dvou metod – kognitivně-behaviorální terapie (dále CBT) a tréninku sociálních dovedností (dále SST) (Lerner, White, & McPartland, 2012). Všechny výše zmíněné metody patří ke klinickými zkouškami potvrzené *evidence based practice* (tedy na důkazech postavené praxi) (Gaynes et al., 2011). Nevýhodou oproti farmaceutickým klinickým zkouškám je nemožnost provádět tyto studie dvojité zaslepené (terapeut musí být velmi dobře seznámen s terapií, kterou provádí) a tvorba kontrolní skupiny, kterou tvoří buď čekatelé na terapii, nebo výsledky působení dvou léčebných metod navzájem srovnáváme (Timulák, 2005). Reálným problémem, který může nastat během klinických zkoušek na poli psychoterapie, je *nocebo efekt* (opak *placebo efektu*), tedy navození negativního psychosomatického stavu), který nastává u kontrolní skupiny čekající na psychoterapii (Furukawa et al., 2014). Takový jev může uměle zvyšovat zkoumanou účinnost u psychoterapeutických metod v porovnání s kontrolní skupinou.

2.1.1.

Kognitivně-behaviorální terapie

CBT je metoda, která v posledních několika letech zažila ohromný rozmach. Teoretickým základem CBT jsou, jak je již z názvu patrné, dva teoretické směry: behaviorismus a kognitivní psychologie. Behaviorismus je myšlenkový směr, který chápe osobnost jedince jako soubor naučených a odnaučitelných vzorců chování. Jedinec je z pohledu behavioristů definován pouze z vnějšího (objektivního) pozorování a měření (Drapela, 2003). Kognitivní psychologie se zase zaměřuje na to, jakým způsobem zpracováváme informace s přihlédnutím na vnitřní mentální procesy (Plháková, 2005). Hlavním principem CBT je přesvědčení, že za vznikem psychických problémů jedince stojí jeho přesvědčení, způsob chování a uvažování. Tím, že se jedinec naučí své negativní chování, uvažování či emoce interpretovat, dovede je i lépe eliminovat (Atkinson, 2003). Terapie je cílena na řešení konkrétních problémů, intervence terapeuta je relativně krátká a indikace CBT neuvěřitelně široká, což nám potvrzuje řada metaanalytických studií (Hofmann, Asnaani, Vonk, Sawyer, & Fang, 2012).

V rámci PAS je CBT indikována zejména u dětských pacientů s cílem odstranit konkrétní nežádoucí chování či symptomy spojené s PAS. Jedná se především o odstraňování depresí, úzkostných stavů, sociální fobie a repetitivního chování (Gaynes et al., 2011). Jako velmi účinná se CBT jeví v odstraňování problému s úzkostnými stavy pacientů s Aspergerovým syndromem, kde se v rámci studie provedené v Austrálii po 12týdenní léčbě dlouhodobě podařilo odstranit úzkostné stavy u více než 71 % pacientů (Chalfant, Rapee, & Carroll, 2007). To, jakým způsobem se CBT provádí, a příklady ohromné modifikovatelnosti této metody nám dokládají kazuistiky, ze kterých je patrné, že některé nácviky lze během terapie přetvořit do her, které je posléze dítě schopno provádět doma s rodiči, mimo ordinaci terapeuta (Ames & Weiss, 2013). Jak již bylo zmíněno výše, CBT je určena k realizování konkrétních cílů v poměrně krátkém období, což je spojeno s vysokou nákladovou efektivností (Langdon et al., 2013).

2.1.2.

Trénink sociálních dovedností

SST není postaven na uceleném plánu, ale jedná se spíše o sbírku postupů určenou k rozvoji dospělých a především školních i předškolních dětí se sociálním hendikepem. Samotnými sociálními dovednostmi máme na mysli naučené schopnosti, které vedou

k lepší adaptaci jedince ve skupině. Náplní SST je cvičení komunikace, rozhodování za sebe či skupinu, sebehodnocení a hodnocení ostatních a práce se vztahy (U.S. Department of Education, 2013). Škála využití SST není tak široká jako u CBT, ale přesto se jedná o velmi univerzální metodu v psychosociálním rozvoji jedinců, ať již jde o neslyšící (Soleimanieh-Naeini et al., 2013), nebo veterány, či lidi ve vyšším věku se schizofrenií a sklony k alkoholismu (Granholm et al., 2013). Vzhledem k tomu, že PAS velmi silně zasahují do schopnosti sociální interakce, je aplikace SST nasnadě.

2.2. Dietní opatření u pacientů s PAS

Ačkoli se na první pohled může jevit terapie PAS pomocí speciální stravy v kontextu s psychoterapií a farmakoterapií jako metoda okrajová, musím zde konstatovat, že po nastudování příslušné literatury, zejména klinických studií a kazuistik, je míra účinku diety u některých pacientů s PAS opravdu působivá. V úvodu je nutno vysvětlit trochu negativní konotace, které terapie PAS pomocí dietního opatření vyvolává. Ohromný podíl na tom má výzkum britského lékaře Andrewa Wakefielda, popsany v předchazející kapitole (Wakefield et al., 1998). Wakefield jako gastroenterolog nejenže popisoval spojitost mezi vakcinací a vznikem PAS, ale na základě kolonoskopie vyjádřil svůj názor na PAS jako na onemocnění gastrointestinálního traktu. Bohužel kvůli neodborné a neetické práci Wakefielda dostala negativní nádech i tato teorie. V současnosti se však ukazuje, že možná spojitost mezi PAS a poruchou trávení či vylučování opravdu existuje. Tato teorie vznikla ještě před kauzou s Wakefieldem. Jednalo se o odlišné hodnoty peptidů v moči (UPL – urinary peptide level), kde výzkumníci na základně změřené vyšší hladiny peptidů a nižší hladiny aminokyselin došli k závěru, že děti s PAS mohou mít částečnou dysfunkci štěpení peptidů (Reichelt, et al., 1991). Faktem je, že řada odborníků žádný signifikantní rozdíl v UPL ani v celém biochemickém profilu moči nenalezla (Cass et al., 2008). Kromě abnormalit v moči byly zkoumány rozdíly v krevních profilech. U pacientů s PAS byly zjištěny signifikantně nižší hladiny jaterních enzymů v krvi a nižší hladina krevní glukózy při měření nalačno (Moses, Katz, & Weizman, 2013).

Jak plyne z předchozího textu, indicií pro to, že PAS nejsou pouze onemocněním duševního rázu, ale onemocněním zasahujícím jedince komplexně, je relativně mnoho. Speciálně konexe PAS a gastrointestinálních chorob má v literatuře silné zastání. Racionálním

opodstatněním pro dietní opatření může být přítomnost specifických antigenů proti určité složce potravy či produktům trávení těchto složek. V případě dětí s PAS je popsána zvýšená hladina IgG protilátek proti proteinu gliadinu oproti zdravé kontrolní skupině, proteinu specifického pro obilí a známého pro svoji vlastnost vyvolávat u citlivých lidí střevní záněty spojené s malabsorbí (Lau et al., 2013). Velmi zajímavý je v tomto kontextu přístup, který spatřuje intoleranci ke glutenu (gluten je ve skutečnosti celá skupina proteinů, do které patří i gliadin) jako prekurzor některých neuropsychiatrických onemocnění, psychické problémy podle zastánců tohoto názoru vznikají cestou: střevní zánět → malabsorbce → nutriční nedostatky → poruchy v metabolismu neurotransmiterů (Genuis & Lobo, 2014).

V úvodu této podkapitoly jsem se pokusil uvést argumenty pro podporu toho, že jsou dietní opatření v léčbě PAS racionální z hlediska (pato)fyziologických mechanismů. Nabízí se tedy otázka, jakým způsobem funguje klinická aplikace těchto opatření. Mezi nejužívanější metody patří dieta bez glutenu (dále GF dieta) a dieta bez glutenu a mléčného proteinu – caseinu (dále GFCF dieta). Jeden z prvotních výzkumů na toto téma, který se mi podařilo dohledat, prokázal na souboru 28 chlapců a 22 dívek s PAS po ročním stravování GFCF dietou zlepšení stavu na poli sociálních interakcí, učení a řeči (Cade et al., 2000). Bohužel však ve studii chybělo hodnocení rodičů a pedagogů, které by bylo podle mého názoru velmi cenné. Tento pohled zaujala jiná studie, která se zaměřila právě na to, jak rodiče hodnotí změny u autistických dětí po aplikaci GFCF diety. Opět došlo ke zlepšení sociálních dovedností, avšak ne k přímému zlepšení v kmenových (jádrových) autistických příznacích (řeč, repetitivní chování, sociální stažení) (Pennesi & Klein, 2012). Jelikož první výzkumy aplikace GFCF diet u PAS začaly již v 90. letech (Mulloy et al., 2010), jsou k dispozici i dlouhodobé případové studie, které mají možná menší výpovědní hodnotu než klinické studie či metaanalýzy. Přesto však na konkrétních pacientech ukazují značné pokroky a mohou být dobrou motivací pro rodiče a inspirací pro klinické specialisty. Je popsán případ dívky, která se ve věku šesti měsíců naprosto uzavřela svým rodičům, přestala se přetáčet (do té doby měla naprosto normální vývoj), v 9. měsíci života začala ztrácet svalový tonus a objevilo se podezření na PAS. Její rodiče vyzorovali, že pláče krátce poté, co byla krmena. Na základě tohoto pozorování a po konzultaci s lékařem a biomedicínskými odborníky začali testovat různé druhy stravy, až skončili u přípravku Neocate (výrobce SHS), speciální umělé výživy pro děti s alergiemi na širokou škálu proteinů. Ke zlepšení u ní došlo již do dvou dnů, v závěru studie jí bylo 12 let. Užívala speciální dietu bez glutenu

a ryb a nelišila se od svých vrstevníků. V závěru studie konstatuje autorka Hanne Bjørg Walker, že podle jejich znalostí a zkušeností jsou PAS léčitelné (Walker, 2012).

2.3. Farmakoterapie PAS

Velmi diskutované téma je léčba PAS pomocí farmak. Samotné podávání farmak dětským pacientům vyvolává u většiny lidí značně negativní konotace (je obtížné nevnímat stigma „léků na hlavu“ apod.). Před tím, než se zaměříme na působení farmak a jejich případné negativní dopady, je nutné si uvědomit, že pokud se dítěti upře léková intervence v předškolním a mladším školním věku, může na základě snížené pozornosti či asociálního chování přijít o faktickou školní výuku, kterou je neuvěřitelně těžké dohnat. Kvůli tomu, že naše základní školství je postaveno na předpokladu zvládnutí předchozího učiva, dostává se takové dítě do začarovaného kruhu, ze kterého se může dostat pouze intenzivní pedagogickou a rodičovskou péčí, jíž se však zdaleka každému dítěti nedostává (J. Nováková, osobní sdělení, Duben 30, 2014).

V současné době neposkytuje standardní farmakoterapie léčbu kmenových příznaků autismu, ale zaměřuje se na léčbu a odstraňování negativních jevů spjatých s PAS. O odstranění kmenových projevů se dá v současnosti uvažovat pouze u psychoterapie (Hrdlička & Dudová, 2012) a teoreticky u experimentální farmakoterapie (Farmer, Thurm, & Grant, 2013).

2.3.1. Standardní farmakoterapie PAS

Jak již bylo uvedeno výše, standardní farmakoterapie se využívá jen kléčbě symptomatické. Oblasti působení farmak můžeme shrnout do čtyř kategorií (uvedeno včetně farmakologických skupin):

- úzkostná porucha (antidepresiva)
- sociální stažení (atypická antipsychotika)
- repetitivní chování (antidepresiva)

- nespavost (melatonin, v ČR nedostupný)

Toto rozdělení (s drobnými úpravami) uvádějí jak americké, tak české studie (Hrdlička & Dudová, 2012; Farmer et al., 2013).

2.3.1.1. Standardní farmakoterapie úzkostných poruch a depresí

V první řadě je nutno úzkostnou poruchu vymezit a definovat. Dle diagnostiky patří úzkostné poruchy mezi neurotické, stresové a somatomorfí poruchy. Úzkostná porucha se vyskytuje v celé škále subtypů. Společnou vlastností jsou opakující se a neopodstatněné (alespoň ne racionálně) stavy úzkosti bez toho, aniž by byla rapidně poškozena osobnost jedince (MKN 10). O jak výrazný problém se jedná, nám dokládá metaanalýza 31 studií sledující souvislost mezi PAS a úzkostnými poruchami. Alespoň jeden ze subtypů úzkostných poruch se dle této studie vyskytuje téměř u 40 % pacientů s PAS. Prevalenci jednotlivých subtypů se v rámci této studie podařilo ustanovit na 29,8 % pro výskyt specifické úzkostné poruchy, 17,4 % pro výskyt obsedantně kompulzivní poruchy a 16,6 % pro výskyt sociální fobie. Zbytek připadal v tomto pořadí na specifické fobie, generalizovanou úzkostnou poruchu, separační úzkostnou poruchu, panickou poruchu a agarofobii. Dalším podstatným zjištěním, které tato metaanalýza předkládá, je, že existuje možná závislost mezi IQ a výskytem konkrétního subtypu úzkostné poruchy. Jedinci s vyšším IQ vykazovali větší sklony k obsedantně kompulzivní poruše, naopak nižší IQ zjevně asocioval s výskytem sociální fobie a generalizované úzkostné poruchy. Nutno zmínit, že použitá diagnostická kritéria byla dle DSM IV. (Steensel, Bögels, & Perrin, 2011). Jiná studie provedená na probandech s PAS bez sníženého IQ ustanovila prevalenci pro úzkostnou poruchu na 35 % (Strang et al., 2012).

Deprese je na rozdíl od úzkostné poruchy klasifikována jako duševní choroba zařazená mezi afektivní poruchy (poruchy nálad). Takto nemocný člověk trpí trvale pokleslou náladou, nedostatkem sebevědomí, pocitu osamělosti, únavou a sníženou pozorností (MKN 10). Dle studie zkoumající prevalenci deprese (a úzkostné poruchy) v kombinaci s PAS splňovalo kritéria pro klinickou depresi 30 % probandů (Strang et al., 2012). Z výše uvedených informací plyne, že úzkostná porucha a deprese jsou v blízkém vztahu s PAS a v kombinaci s autistickými projevy silně narušují život takto nemocných jedinců.

V rámci farmakoterapie bývají deprese i úzkostná porucha nejčastěji řešeny pomocí antidepressiv, a to především ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (dále SSRI), která mají méně nežádoucích účinků než tricyklická antidepressiva (dále TCA), pro něž se nachází uplatnění především v primární péči, a to pro svoji schopnost působit s menší latencí od první dávky. Naopak SSRI poskytují větší efektivnost, vztaženou k finanční částce, která je na ně vynakládána (Peveler et al., 2005). Serotonin hraje v těle celou řadu úloh. V rámci této práce nás bude zajímat jeho funkce v nervovém systému, to, jakým způsobem ovlivňuje emoce a nálady. Z pohledu chemie se jedná o monoamin, jehož nízké hladiny vedou ke vzniku depresí a úzkostí. SSRI zvyšují hladiny serotoninu tak, že zabraňují neuronům v jeho vychytávání. Typickým SSRI antidepressivem je například Prozac nebo Paxil (Atkinson, 2003). O tom, že vztah serotoninu a PAS může být bližší, než se na první pohled zdá, vypovídají studie, které zkoumaly, jaký dopad může mít prenatální expozice SSRI a TCA na postnatální vývoj dítěte. Podařilo se nalézt statisticky významnou závislost mezi maternálním užíváním antidepressiv (TCA i SSRI) a vznikem PAS u potomstva. Tato závislost byla potvrzena pouze u autismu, který se neprojevoval sníženou inteligencí. Kromě toho samotná přítomnost depresí u matek (bez ohledu na to, zda užívaly farmakoterapii či nikoliv) byla v této studii spojena s 60procentním nárůstem pravděpodobnosti výskytu PAS u potomků oproti populačnímu riziku (Rai et al., 2013).

Existují indicie k tomu, že SSRI antidepressiva používaná jako monoterapie vedou k paradoxnímu nárůstu sebevražedných nálad. Kliničtí odborníci to interpretují tak, že v první etapě léčby mohou SSRI navyšovat či prohlubovat faktory, které mohou fungovat jako sebevražedné prediktory. Konkrétně se jedná o nárůst neklidu, agresivity, dysforie (opak euforie) a úzkostných stavů, což jsou mimochodem další negativní účinky SSRI (Mihanović et al., 2010). Výzkum však nasvědčuje tomu, že rozeznat tyto negativní psychické stavy vyvolané antidepressivy od stavů, které jsou symptomy deprese, nedělá pacientům ve většině případů problémy. Někteří dokonce sami používali pojem *chemical feeling* pro stavy, u nichž si původ jasně interpretovali ve farmakoterapii (Price, Cole, & Goodwin, 2009). Otázkou je, do jaké míry jsou původ těchto stavů schopni rozlišit lidé s narušenou emocionální kompetencí, kam bych já osobně lidi s PAS řadil.

2.3.1.2. Standardní farmakoterapie repetitivního chování

V oddílu této práce, který byl zaměřen na diagnostiku PAS, byla popsána autistická triáda, tedy tři diagnostické kategorie, na něž se diagnostici zaměřují. Jednu položku v této triádě tvoří repetitivní vzorce chování. Je nutné si uvědomit, že repetitivní chování není typické pouze pro PAS – slouží velmi často jako klíčové vodítko v diagnóze závažných psychopatologických onemocnění a objevuje se v kombinaci s vývojovými a neurologickými vadami. Repetitivní chování můžeme rozdělit na několik subtypů (Lewis & Bodfish, 1998):

- stereotypy: neúčelné, opakující se pohyby těla (např. kývání, tleskání) nebo pohyby s předměty (např. otáčení talířem),
- kompulze: nutkání, realizování a opakování účelné činnosti (např. zhasínání a rozsvěcení),
- obsese: opakující se, přetrvávající myšlenky, impulzy nebo představy, které jsou pro nemocného rušivé, děsí ho či v něm vyvolávají úzkost. Na rozdíl od kompulze nejsou přímo pozorovatelné,
- echolálie: opakování slov vyslovených druhou osobou,
- sebepoškozování: opakování činnosti vedoucí k poškození jedince.

V současné době se pro odstranění tohoto typu chování používají z farmakolog především léčiva ze skupiny atypických antipsychotik (dále APP). V ČR je v současnosti registrován pouze jediný lék z této skupiny určený pro dětské pacienty s PAS, a to Risperidon (Hrdlička & Dudová, 2012). Základním mechanismem účinků APP je blokáda specifických receptorů pro neurotransmitery. Konkrétně Risperidon blokuje receptor 5-HT₂, tedy specifický receptor pro serotonin, dále D₁, D₂ a D₄ receptory pro dopamin, H₁ receptor pro histamin a receptory α₁ a α₂ pro noradrenalin (Ananth et al., 2001). Konečný dopad na repetitivní chování (a agresi) hodnotí klinické studie velmi pozitivně. Ve škále celkového klinického dojmu (CGI) bylo zjištěno zlepšení o 64 % proti placebo u dětí s PAS za dobu celého trvání studie – osm týdnů. Oblastmi, kde Risperodin působil signifikantně pozitivně, byly: pokles podrážděnosti, stereotypů, sociálního stažení do sebe, nevhodných řečových projevů a hyperaktivity. Signifikantně negativním působením byly: nárůst apetitu (a s tím spojený nárůst hmotnosti v průměru o 2,7 kg za osm týdnů, což je při průměrném věku probandů 8,8 roku relativně vysoká hodnota), únava a zvýšené slinění (McCracken et al., 2002).

2.3.1.3. Standardní farmakoterapie nespavosti

V této podkapitole bych se chtěl zaměřit na farmakologickou léčbu nespavosti – insomnie u dětských pacientů s PAS, a to konkrétně léčbou za pomoci melatoninu. Dle mého názoru má terapie melatoninem ohromný potenciál a lze na ní částečně demonstrovat fungování lékové legislativy. Srovnávací studie nasvědčují, že děti s PAS mají nižší kvalitu spánku než běžná dětská populace, jak nám například dokládá výzkum provedený Filadelfskou dětskou nemocnicí. Na základě pozorování rodičů vykazovalo 66,1 % dětí s PAS problémy se spánkem (kontrolní skupina udávala problémy se spánkem ve 45 % případů). Toto pozorování potvrzuje i aktigrafie (přístrojové měření nočních pohybů), která zaznamenala na stejném vzorku přerušovaný spánek u 66,7 % dětí s PAS (kontrolní skupina vykazovala přerušovaný spánek ve 45,9 %). Mimoto tato studie z USA ukazuje ještě jiný zajímavý aspekt – více než polovina dětí s medikací ke zlepšení spánku užívala melatonin (Souders et al., 2009). Velká shoda mezi pozorováním rodičů a přístrojovým měřením ukazuje na vysokou validitu této studie. Kromě toho také poměr probandů s chorobami v rámci PAS v této studii přibližně odpovídal jejich rozšíření v populaci, respektive jejich rozšíření dle CDC.

Melatonin, o kterém se bude v souvislosti s léčbou nespavosti u pacientů s PAS dále pojednávat, má z hlediska lékové legislativy velmi složité postavení. Léková legislativní kategorizace striktně odlišuje potravinové doplňky a léčiva. Na rozdíl od potravinových doplňků musí léčiva projít procesem registrace u příslušného orgánu (v ČR Státní ústav pro kontrolu léčiv). V další kompetenci tohoto orgánu je rozhodnutí, zda bude léčivo vázáno na lékařský předpis či nikoliv. Během procesu registrace je pomocí klinických studií potvrzena bezpečnost a účinnost registrovaného přípravku. V případě potravinových doplňků tento proces chybí – musí být prokázána pouze neškodnost takového přípravku. Zajímavé je, že postoje registračních orgánů se v jednotlivých zemích výrazně liší. V USA je melatonin registrován jako potravinový doplněk. Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, dále FDA) zastává názor, že potravinovými doplňky jsou kromě vitamínů, minerálů, rostlinných produktů či jejich extraktů a aminokyselin také enzymy či látky tělu vlastní – tedy i melatonin (případně oxytocin, viz dále). Registrace v USA se mírně liší od výše uvedeného – kromě neškodnosti musí být potvrzena i účinnost

takového přípravku (Buscemi et al., 2004). Slovensko se staví k melatoninu velmi podobně jako USA – koupit melatonin není problém dokonce ani v internetovém obchodě, kde je označen jako potravinový doplněk (URL8). Postoj SÚKL je diametrálně odlišný od Slovenska a USA. V ČR je možné sehnat melatonin pouze na na lékařský předpis jediného výrobce – RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited (URL9). Díky tomuto postoji regulačního orgánu je melatonin v ČR relativně těžko dostupný a nepoměrně dražší než v USA či na Slovensku.

Melatonin je hormon tvořený v epifyze, jehož hlavní funkcí je řízení cirkadiálních rytmů. V těle se syntetizuje ze serotoninu a jeho hladiny (které v průběhu dne oscilují mezi 10– až 100násobkem nejnižší hodnoty, přičemž peak nastává ve dvě hodiny ráno) jsou regulovány světlem (Carter & Juurlink, 2012). Aplikace melatoninu vykazuje velmi slibné výsledky v terapii nespavosti u dětí s PAS. Italská klinická studie (Itálie patří k zemím, kde je melatonin klasifikován jako doplněk stravy) provedená na dětských pacientech s PAS a nespavostí srovnávala podávání melatoninu spolu s CBT. Samotné podávání melatoninu a samotnou aplikaci CBT – to vše proti placebo. V celkovém výsledku (zahrnujícím více faktorů kvality spánku) a provedeném po 12 týdnech od začátku terapie nepřekvapí, že nejlepší výsledky byly pozorovány u kombinovaného podání melatoninu a CBT (zlepšení o 27,83 %), dále samotný melatonin (zlepšení o 17,83 %), CBT (zlepšení o 0,6 %) a placebo (zlepšení o 0,09 %) (Cortesi et al., 2012). Další studie vlivu melatoninu na spánek u dětí s cílem zjistit, jaká je nejvhodnější dávka a čas podání melatoninu *per os*, došla k závěru, že se při dávkování melatoninu nedá přihlížet ke věku a hmotnosti dítěte (jak bylo uvedeno výše, hladina melatoninu je velmi dynamická a variabilní). Jako nejúčinnější se jevíly dávky v rozmezí 1–6 mg melatoninu před uložením ke spánku (Malow et al., 2012). Pokud se zaměříme na negativní/vedlejší účinky melatoninu, většina studií se shoduje na velmi vysoké toleranci s minimem vedlejších účinků. Metaanalýza, která zpracovala devět studií, nenalezla u čtyř žádných vedlejších účinků, u dalších pěti se vyskytly vzácně bolesti hlavy (přibližně 6–7 %), pocity chladu (nespecifikovaný počet) či pokles apetitu (nespecifikovaný počet) (Geijlswijk, Korzilius, & Smits, 2010).

2.3.2. *Experimentální farmakoterapie PAS*

Experimentální terapií se myslí taková metoda, která zatím neprošla registrací. To znamená, že je v procesu klinických studií, vývoje (lze předpokládat, že v případě

farmakoterapie se ve fázi vývoje příliš nepublikuje), případně se jedná o přípravky, které lze zařadit mezi doplňky stravy. V této podkapitole bude uvedeno několik slibných metod léčby PAS, problematika experimentální farmakoterapie je však velmi komplexní, a popsat veškeré prostředky by nebylo ve formátu bakalářské práce možné. Jednu z experimentálních metod – terapii pomocí oxytocinu – zpracuji pro její potenciál samostatně.

- Vitamin B₁₂ k potlačení ztráty zraku (atrofie optického nervu) u dětí s PAS (nejspíše se jednalo o deficit způsobený jednostrannou stravou, kterou tyto děti vyžadovaly). Bez výrazných vedlejších účinků. (Pineles, Avery, & Liu, 2010).
- Omega-3 mastné kyseliny poskytovaly mírné zlepšení v poklesu stereotypů, nejednalo se však o statisticky signifikantní efekt ($p = 0,12$), efekt potlačení hyperaktivity (pro kterou bývají mastné kyseliny doporučovány jako doplňková léčba) byl ještě slabší. Bez výrazných vedlejších účinků. (Bent et al., 2011).
- Naltrexon, farmakum registrované k léčbě závislostí na alkoholu a opiátech (funguje jako antagonist opiatových receptorů) působí při podání nízkých dávek, s hraniční prokazatelností snižuje sociální zdrženlivost, tlumí případné hyperaktivní projevy a omezuje nepřátelské projevy u dětí s PAS. Statisticky signifikantní bylo zlepšení v sociabilitě, komunikaci a pozornosti proti placebo. Bez výrazných vedlejších účinků (Bouvard et al., 1995).

2.3.2.1. Experimentální farmakoterapie PAS pomocí oxytocinu

Terapii oxytocinem (dále OT) jsem zpracoval do samostatné podkapitoly z více důvodů. Podle mého názoru se jedná o velmi perspektivní léčbu, která by teoreticky mohla být přímou léčbou jádrových příznaků PAS. Výzkum na tomto poli je velmi dynamický a zajímavý. Primární a všeobecně známou fyziologickou funkcí OT v těle je ejekce mléka u samic savců. Na základě stimulace bradavky se z hypotalamu uvolňuje oxytocin do těla, kde v prsní žláze vyvolá laktaci. Další funkcí, kterou OT vykonává u samic savců, je indukce porodních stahů. V hladké děložní svalovině narůstá během těhotenství počet receptorů pro OT, které v průběhu porodu stimulují indukci stahů. Na rozdíl od laktace není role OT při porodu esenciální (Hynie & Klenerová, 2008). Mimo fyziologického působení hraje OT

svoji roli také v řízení chování, kognitivních funkcí, nálad a emocí. U kojících matek existují důkazy pro to, že nižší hladiny oxytocinu v krvi mohou být spojeny s vyšším výskytem poporodní deprese a úzkosti (Stuebe, Grewen, & Meltzer-Brody, 2013). Další možností výzkumu vlivu oxytocinu na organismus je jeho exogenní dodání, nejčastěji intranazálně sprejem. Behaviorální ekonomy zaujala hypotéza, že OT posiluje důvěřivost. Pomocí experimentu postavili probandy s/bez předchozí intranazální aplikace OT do role investora a správce majetku. Z výsledku tohoto experimentu vyplývá, že intranazální aplikace OT zvyšovala důvěru v poctivost správce (Kosfeld et al., 2005). Velmi zajímavé jsou také experimenty sledující vliv intranazální aplikace OT na kognitivní funkce. OT se ukázal být slibným prostředkem v rozšíření vnímání emocí. V testu Reading the Mind in the Eyes (tedy testu, kde z výřezu očí na fotografii má proband zjistit, v jakém emočním rozpoložení se nacházela vyfotografovaná osoba) vycházeli ve čtení složitějších emočních rozpoložení lépe jedinci, kterým byl podán intranazálně OT, proti skupině s placebem (hraničně signifikantně; $p = 0,06$) (Domes et al., 2007).

Z předchozího textu vyplývá, že vliv OT na lidské chování je velmi různorodý, a stejně různorodé je i jeho terapeutické využití. Při použití již zmíněného testu Reading the Mind in the Eyes u skupiny dospívajících s PAS se potvrdilo stejné zjištění jako v předchozí studii, tedy že skupina, u níž byl aplikován OT, dovede v experimentu lépe „číst“ emoce oproti skupině, které bylo podáno placebo. U pacientů s PAS je ale výrazněji vidět zlepšení ve čtení jednoduchých emočních rozpoložení (Guastella et al., 2010). Dalším pozitivním vlivem, který byl při podávání OT (tentokrát v infúzi) pozorován, je pokles repetitivního chování, aniž by se vyskytly výraznější vedlejší příznaky (Hollander et al., 2003).

3. Závěr

Hlavním cílem této práce bylo popsat současné poznání na poli výzkumu epidemiologie, etiologie a terapie PAS s důrazem na odlišné pohledy zainteresovaných oborů.

Nejprve byl pojem PAS vymezen a definován včetně historického kontextu a diagnostiky, tedy od prvního popisu dětské autistické poruchy Leo Kannerem po vývoj současné definice a diagnostických kritérií dle nejrecentnějších diagnostických manuálů DSM a MKN. Dále byly shrnuty poznatky z epidemiologických studií s cílem poukázat na současný varovný vzrůstající trend v prevalenci PAS a s tím spojený negativní ekonomický dopad tohoto onemocnění. Příčiny vzrůstající prevalence jsou předmětem intenzivního výzkumu. Dalším předmětem zájmu je výzkum etiologie, který se dá uchopit více odbornými náhledy. Pro etiologii na psychologickém základě hovoří odlišnosti v psychologických profilech rodičů autistických dětí a relativně vysoká účinnost psychoterapie v léčbě PAS. Dalším způsobem, jak je možné nahlížet na etiologii PAS, je výzkum dvojčat a genetických profilů nemocných PAS, tedy náhled na PAS jako na dědičné genetické onemocnění. Téměř na každém lidském chromosomu se nachází kandidátní gen pro PAS, a pro částečnou dědičnou podmíněnost těchto poruch existuje mnoho důkazů. Posledním způsobem, jak nahlížet na etiologii, je hledání souvislostí vybraných environmentálních faktorů a vznikem PAS.

Dále se práce věnuje terapii PAS s cílem reflektovat pohledy různých oborů. Je zde věnován prostor psychoterapii, dietním opatřením a farmakoterapii včetně zhodnocení negativ a pozitiv jednotlivých metod. Tato část práce se opírá především o klinické studie s důrazem kladeným na jejich aktuálnost. Zdá se, že nejlepších výsledků se dosahuje kombinací různých metod. Léčba PAS se aktuálně stává mezioborovou záležitostí.

Toto téma bylo zvoleno z více důvodů. Současný výzkum PAS je dynamický a zdá se, že vzrůstající prevalence podněcuje zájem o tuto oblast. Mění se i diagnostická kritéria a celý náhled na toto onemocnění. Dalším důvodem, proč se tomuto tématu věnovat, je rozvoj metod a změna přístupu k terapii PAS. Potenciální metody a léčebné prostředky jsou předmětem zájmu klinických studií. Rozvoj této oblasti může výrazně vylepšit kvalitu života lidí trpících PAS.

4. Seznam použité literatury

- Ames, M., & Weiss, J. (2013). A randomized controlled trial of a CBT intervention for anxiety in children with Asperger syndrome. *Journal on Developmental Disorders, 19* (1).
- Ananth, J., Burgoyne, K. S., Gadasalli, R., & Aquino, S. (2001). How do the atypical antipsychotics work? *Journal of Psychiatry and Neuroscience, 26* (5), 385.
- Atkinson, R. (2003). *Psychologie*. 2. vyd. Praha. Portál. 38-40, 574-577.
- Baio, J. (2012). Prevalence of Autism Spectrum Disorders: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008. Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries. Volume 61, Number 3. *Centers for Disease Control and Prevention*.
- Bent, S., Bertoglio, K., Ashwood, P., Bostrom, A., & Hendren, R. L. (2011). A Pilot Randomized Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids for Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 41* (5), 545–554.
- Bouvard, M. P., Leboyer, M., Launay, J.-M., Recasens, C., Plumet, M.-H., Waller-Perotte, D., Lensing, P. (1995). Low-dose naltrexone effects on plasma chemistries and clinical symptoms in autism: a double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Research, 58* (3), 191–201.
- Bouvet, L., Donnadieu, S., Valdois, S., Caron, C., Dawson, M., & Mottron, L. (2014). Veridical mapping in savant abilities, absolute pitch, and synesthesia: an autism case study. *Frontiers in Psychology, 5*.
- Buie, T. (2013). The Relationship of Autism and Gluten. *Clinical Therapeutics, 35* (5), 578–583.
- Buscemi, N., Vandermeer, B., Pandya, R., Hooton, N., Tjosvold, L., Hartling, L., Klassen, T. (2004). *Melatonin for treatment of sleep disorders*. Agency for Healthcare Research and Quality.
- Cade, R., Privette, M., Fregly, M., Rowland, N., Sun, Z., Zele, V., Edelstein, C. (2000). Autism and Schizophrenia: Intestinal Disorders. *Nutritional Neuroscience, 3* (1), 57–72.

- Cantwell, Dennis P., Lorian Baker, and Michael Rutter. „Families of Autistic and Dysphasic Children: I. Family Life and Interaction Patterns“. *Archives of general psychiatry* 36.6 (1979): 682.
- Carter, M. D., & Juurlink, D. N. (2012). Melatonin. *Canadian Medical Association Journal*, 184 (17), 1923–1923.
- Cass, H., Gringras, P., March, J., McKendrick, I., O'Hare, A. E., Owen, L., & Pollin, C. (2008). Absence of urinary opioid peptides in children with autism. *Archives of Disease in Childhood*, 93 (9), 745–750.
- Chalfant, A. M., Rapee, R., & Carroll, L. (2007). Treating Anxiety Disorders in Children with High Functioning Autism Spectrum Disorders: A Controlled Trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37 (10), 1842–1857.
- Cidav, Z., Marcus, S. C., & Mandell, D. S. (2012). Implications of Childhood Autism for Parental Employment and Earnings. *Pediatrics*, 129 (4), 617–623
- Cortesi, F., Giannotti, F., Sebastiani, T., Panunzi, S., & Valente, D. (2012). Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial: *Efficacy of melatonin singly or with CBT in ASD. Journal of Sleep Research*, 21 (6), 700–709.
- Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C., & Herpertz, S. C. (2007). Oxytocin Improves „Mind- Reading“ in Humans. *Biological Psychiatry*, 61 (6), 731–733.
- Drapela, V. J. (2003). Přehled teorií osobnosti. 5. vyd. Praha. Portál. 73-75.
- Engel, S. M., Wetmur, J., Chen, J., Zhu, C., Barr, D. B., Canfield, R. L., & Wolff, M. S. (2011). Prenatal Exposure to Organophosphates, Paraoxonase 1, and Cognitive Development in Childhood. *Environmental Health Perspectives*, 119 (8), 1182–1188.
- Epstein, R. A. (2005). It Did Happen Here: Fear And Loathing On The Vaccine Trail. *Health Affairs*, 24 (3), 740–743.
- Farmer, C., Thurm, A., & Grant, P. (2013). Pharmacotherapy for the Core Symptoms in Autistic Disorder: Current Status of the Research. *Drugs*, 73 (4), 303–314.

- Folstein, E. S., & Rosen-Sheidley, B. (2001). Genetics of Autism: Complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nature Reviews Genetics*, 2 (12), 943–955.
- Folstein, S., & Rutter, M. (1977). Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 18 (4), 297–321.
- Frith, U. (1991). *Asperger and his syndrome* (1st ed.). Cambridge University Press.
- Furukawa, T. A., Noma, H., Caldwell, D. M., Honyashiki, M., Shinohara, K., Imai, H., Churchill, R. (2014). Waiting list may be a placebo condition in psychotherapy trials: a contribution from network meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*.
- Gaynes, B. N., Lux, L. J., Lloyd, M. S. W., Hansen, R. A., Gartlehner, G., Keener, P., Crotty, K. (2011). Comparative Effectiveness Review.
- Geier, D. A., Hooker, B. S., Kern, J. K., King, P. G., Sykes, L. K., & Geier, M. R. (2013). A two-phase study evaluating the relationship between Thimerosal-containing vaccine administration and the risk for an autism spectrum disorder diagnosis in the United States. *Translational Neurodegeneration*, 2 (1), 25.
- Genuis, S. J., & Lobo, R. A. (2014). Gluten Sensitivity Presenting as a Neuropsychiatric Disorder. *Gastroenterology Research and Practice*, 2014, 1–6.
- Granholt, E., Holden, J., Link, P. C., McQuaid, J. R., & Jeste, D. V. (2013). Randomized Controlled Trial of Cognitive Behavioral Social Skills Training for Older Consumers With Schizophrenia: Defeatist Performance Attitudes and Functional Outcome. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21 (3), 251–262.
- Guastella, A. J., Einfeld, S. L., Gray, K. M., Rinehart, N. J., Tonge, B. J., Lambert, T. J., & Hickie, I. B. (2010). Intranasal Oxytocin Improves Emotion Recognition for Youth with Autism Spectrum Disorders. *Biological Psychiatry*, 67 (7), 692–694.
- Hallmayer, J. (2011). Genetic Heritability and Shared Environmental Factors Among Twin Pairs With Autism. *Archives of General Psychiatry*, 68 (11), 1095.
- Harris, E., & Liberal Democrat, M. P. (2004). MP raises new allegations against Andrew Wakefield. *Education*, 38, 249–58.

- Hofmann, S. G., Asnaani, A., Vonk, I. J. J., Sawyer, A. T., & Fang, A. (2012). The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses. *Cognitive Therapy and Research*, 36 (5), 427–440.
- Hollander, E., Novotny, S., Hanratty, M., Yaffe, R., DeCaria, C. M., Aronowitz, B. R., & Mosovich, S. (2003). Oxytocin Infusion Reduces Repetitive Behaviors in Adults with Autistic and Asperger's Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 28 (1), 193–198.
- Howlin, P., Goode, S., Hutton, J., & Rutter, M. (2009). Savant skills in autism: psychometric approaches and parental reports. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364 (1522), 1359–1367.
- Hrdlička, M., & Dudová, I. (2012). Pokroky ve farmakoterapii dětského autismu. *Postgraduální Medicína : Odborný Časopis pro Lékaře*, 14 (1), 34–38.
- Hynie, S., & Klenerová, V. (2008). Centrální regulační úloha oxytocinu. *Psychiatrie*, 12.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Pathology*.
- Kim, Y. S., Leventhal, B. L., Koh, Y.-J., Fombonne, E., Laska, E., Lim, E.-C., Lee, H. (2011). Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *American Journal of Psychiatry*, 168 (9), 904–912.
- Kose, S., Bora, E., Erermiş, S., Özbaran, B., Bildik, T., & Aydın, C. (2013). Broader autistic phenotype in parents of children with autism: Autism Spectrum Quotient-Turkish version: Broader autism phenotype and parents. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 67 (1), 20–27.
- Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P. J., Fischbacher, U., & Fehr, E. (2005). Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, 435 (7042), 673–676.
- Langdon, P. E., Murphy, G. H., Wilson, E., Shepstone, L., Fowler, D., Heavens, D., Russell, A. (2013). Asperger syndrome and anxiety disorders (PAsSA) treatment trial: a study protocol of a pilot, multicentre, single-blind, randomised crossover trial of group cognitive behavioural therapy. *BMJ Open*, 3 (7).
- Lau, N. M., Green, P. H. R., Taylor, A. K., Hellberg, D., Ajamian, M., Tan, C. Z., Alaedini, A. (2013). Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism. *PLoS ONE*, 8 (6), e66155.

- Lerner, M. D., White, S. W., & McPartland, J. C. (2012). Mechanisms of change in psychosocial interventions for autism spectrum disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 14* (3), 307.
- Lewis, M. H., & Bodfish, J. W. (1998). Repetitive behavior disorders in autism. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 4* (2), 80–89.
- Machado, J. D., Caye, A., Frick, P. J., & Rohde, L. A. (2013). DSM-5.
- Malow, B., Adkins, K. W., McGrew, S. G., Wang, L., Goldman, S. E., Fawkes, D., & Burnette, C. (2012). Melatonin for Sleep in Children with Autism: A Controlled Trial Examining Dose, Tolerability, and Outcomes. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 42* (8), 1729–1737.
- Manthripragada, A. D., Costello, S., Cockburn, M. G., Bronstein, J. M., & Ritz, B. (2010). Paraoxonase 1, Agricultural Organophosphate Exposure, and Parkinson Disease: *Epidemiology, 21* (1), 87–94.
- Mayes, S. D., Calhoun, S. L., & Crites, D. L. (2001). Does DSM-IV Asperger's disorder exist? *Journal of Abnormal Child Psychology, 29* (3), 263–271.
- McCracken, J. T., McGough, J., Shah, B., Cronin, P., Hong, D., Aman, M. G., Hollway, J. (2002). Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *New England Journal of Medicine, 347* (5), 314–321.
- Mihanović, M., Restek-Petrović, B., Bodor, D., Molnar, S., Orešković, A., & Presečki, P. (2010). Suicidality and side effects of antidepressants and antipsychotics. *Psychiatria Danubina, 22* (1), 79–84.
- Moses, L., Katz, N., & Weizman, A. (2013). Metabolic profiles in adults with autism spectrum disorder and intellectual disabilities. *European Psychiatry.*
- Mulloy, A., Lang, R., O'Reilly, M., Sigafos, J., Lancioni, G., & Rispoli, M. (2010). Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism spectrum disorders: A systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders, 4*(3), 328–339.
- Murch, S., Thomson, M., & Walker-Smith, J. (1998). Autism, inflammatory bowel disease, and MMR vaccine. *The Lancet, 351* (9106), 908.
- Nováková, J. Církevní základní škola logopedická Don Bosco. *Ústní sdělení* (30-4-2014)

- Pennesi, C. M., & Klein, L. C. (2012). Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: Based on parental report. *Nutritional Neuroscience, 15* (2), 85–91.
- Peveler, R. (2005). A randomised controlled trial to compare the cost-effectiveness of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and lofepramine. *Health Technology Assessment, 9* (16).
- Pineles, S. L., Avery, R. A., & Liu, G. T. (2010). Vitamin B12 Optic Neuropathy in Autism. *Pediatrics, 126* (4), e967–e970.
- Plháková, A. (2003). *Obecná psychologie*. 1. vyd. Praha: Academia. 24-25
- Price, C. S., Thompson, W. W., Goodson, B., Weintraub, E. S., Croen, L. A., Hinrichsen, V. L. DeStefano, F. (2010). Prenatal and Infant Exposure to Thimerosal From Vaccines and Immunoglobulins and Risk of Autism. *Pediatrics, 126* (4), 656–664.
- Price, J., Cole, V., & Goodwin, G. M. (2009). Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *The British Journal of Psychiatry, 195* (3), 211–217.
- Rai, D., Lee, B. K., Dalman, C., Golding, J., Lewis, G., & Magnusson, C. (2013). Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ, 346*, f2059–f2059.
- Reichelt, K., Knivsberg, A.-M., Lind, G., & Nødland, M. (1991). Probable etiology and possible treatment of childhood autism. *Brain Dysfunction, 01* (1970).
- Saemundsen, E., Magnússon, P., & Georgsdóttir, I. (2013). Prevalence of autism spectrum disorders in an Icelandic birth cohort. *BMJ Open, (3)*, 6.
- Shobana, M., & Saravanan, C. (2014). Comparative Study on Attitudes and Psychological Problems of Mothers towards Their Children with Developmental Disability. *East Asian Archives of Psychiatry: Official Journal of the Hong Kong College of Psychiatrists, 16* (22).
- Soldin, O. P., Nsouly-Maktabi, H., Genkinger, J. M., Loffredo, C. A., Ortega-Garcia, J. A., Colantino, D., Nelson, D. (2009). Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia and Exposure to Pesticides: *Therapeutic Drug Monitoring, 31* (4), 495–501.

- Soleimanieh-Naeini, T., Keshavarzi Arshadi, F., Hatamizadeh, N., & Bakhshi, E. (2013). The Effect of Social Skills Training on Perceived Competence of Female Adolescents with Deafness. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 15 (12).
- Souders, M. C., Mason, T. B., Valladares, O., Bucan, M., Levy, S. E., Mandell, D. S., Pinto-Martin, J. (2009). Sleep behaviors and sleep quality in children with autism spectrum disorders. *Sleep*, 32 (12), 1566.
- Steensel, F. J. A., Bögels, S. M., & Perrin, S. (2011). Anxiety Disorders in Children and Adolescents with Autistic Spectrum Disorders: A Meta-Analysis. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 14 (3), 302–317.
- Strang, J. F., Kenworthy, L., Daniolos, P., Case, L., Wills, M. C., Martin, A., & Wallace, G. L. (2012). Depression and anxiety symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorders without intellectual disability. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 6 (1), 406–412.
- Stuebe, A. M., Grewen, K., & Meltzer-Brody, S. (2013). Association Between Maternal Mood and Oxytocin Response to Breastfeeding. *Journal of Women's Health*, 22(4), 352–361.
- Timul'ák, L. (2005). *Současný výzkum psychoterapie*. Triton.
- Treffert, D. A. (2014). Savant Syndrome: Realities, Myths and Misconceptions. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44 (3), 564–571.
- U.S. Department of Education. (2013). *What Works Clearinghouse: Social Skills Training*. Institute of education sciences
- Van Geijlswijk, I. M., Korzilius, H. P., & Smits, M. G. (2010). The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep*, 33 (12), 1605.
- Vymětal, J. (2004) *Obecná psychoterapie*. 2. vyd. Praha, Psyché (Grada Publishing).
- Wakefield, A. J., Murch, S. H., Anthony, A., Linnell, J., Casson, D. M., Malik, M., Harvey, P. (1998). RETRACTED: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet*, 351 (9103), 637–641.
- Walker, H. B. (2012). A true case story. *Microbial Ecology in Health & Disease*, 23 (0).
- Wang, L., & Douglas, L. (2010). wang,leslie.pdf. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49 (11).

- Wong, C. C. Y., Meaburn, E. L., Ronald, A., Price, T. S., Jeffries, A. R., Schalkwyk, L. C., Mill, J. (2013). Methyloomic analysis of monozygotic twins discordant for autism spectrum disorder and related behavioural traits. *Molecular Psychiatry*.
- Yoo, H. J. (2013). Recent Increase in Autism and ADHD: True or Inflated? *Journal of Korean Medical Science*, 28 (7), 974.
- Zhang, X., Driver, J. H., Li, Y., Ross, J. H., & Krieger, R. I. (2008). Dialkylphosphates (DAPs) in Fruits and Vegetables May Confound Biomonitoring in Organophosphorus Insecticide Exposure and Risk Assessment. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56 (22), 10 638–10 645.

Webové zdroje

URL1: CDC | Facts | Autism Spectrum Disorder (ASD) | NCBDDD. (2014). Vygenerováno 9. března 2014 z <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/facts.html>

URL2: APA | psych.org. (2014). Vygenerováno 24. března 2014, z <http://www.psych.org/>

URL3: WHO | ICD-10 online versions. (neuveďeno). Vygenerováno 2. května 2014 z <http://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/>

URL4: Náklady VZP na klienty s autistickými poruchami stouply za tři roky o pětinu | Aktuality – Klienti | Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky. (2014). Vygenerováno 2. dubna 2014 z <http://www.vzp.cz/klienti/aktuality/naklady-vzp-na-klienty-s-autistickymi-poruchami-stouply-za-tri-roky-o-petinu>

URL5: Změny počtu pojištěnců jednotlivých zdravotních pojišťoven mezi 1. 1. 2010 a 1. 1. 2012 po krajích. (2012). Vygenerováno 28. března 2014 z <http://www.mzcr.cz/dokumenty/zmeny-poctu-pojistencu-jednotlivych-zdravotnich-pojistoven-mezi-112010-a-1-6183-1.html>

URL6: GMC | Home. (2014). Vygenerováno 24. března 2014 z <http://www.gmc-uk.org/>

URL7: Monsanto | Roundup Ready System. (neuveďeno) Vygenerováno 24. března 2014, z <http://www.monsanto.com/weedmanagement/pages/roundup-ready-system.aspx>

URL8: Melatonin 3 mg – Melatonin 3 mg – Abecedný zoznam – WALMARK – zdravie pre celú rodinu. (neuveďeno). Vygenerováno 7. května, 2014 z http://www.walmart.eu/sk/pages/abecedny-zoznam.aspx?nl_product_id=325&name=Melatonin-3-mg

URL9: CIRCADIN 2 MG, POR TBL PRO 21X2MG, Státní ústav pro kontrolu léčiv. (neuveďeno.). Vygenerováno 7. května 2014 z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0029957>