

# NEUROBIOLOGIE AUTIZMU

## NEUROBIOLOGY OF AUTISM

VĚRA KLENEROVÁ, SIXTUS HYNIE

Ústav lékařské biochemie 1. LF UK v Praze

### SOUHRN

Autizmus je pervazivní vývojová neuropsychiatrická porucha s relativně velmi častým výskytem, která je podmíněna jak genetickými faktory, tak faktory prostředí. Kromě autizmu se vyskytuje i řada dalších symptomaticky podobných poruch, které se označují jako „spektrum autistických poruch“ (ASD). Hlavními příznaky jsou narušené reciproční sociální interakce, poruchy vývoje řeči a kognitivních funkcí a preference stereotypního chování. V současnosti je uváděna více než dvacítko teorií vzniku autizmu a ASD. V tomto přehledu je věnována pozornost neurobiologii autizmu, a práce je zaměřena na úlohu peptidu oxytocinu při vzniku této neurovývojové poruchy. Při léčbě autizmu se uvažuje i o použití oxytocinových analogů, jmenovitě dlouhodobě působícího agonisty karbetocinu; ve vlastních experimentech na potkanech jsme prokázali jeho protistresové působení v behaviorálních testech v otevřeném poli.

*Klíčová slova:* autizmus, oxytocin, karbetocin, spektrum autistických poruch, sociální chování, poruchy kognice

### SUMMARY

Autism is pervasive developmental neuropsychiatric disorder with relatively very frequent incidence, which is caused by both genetic and environmental factors. In addition to autism there are numerous disorders with similar symptomatology, which are called „the autism spectrum disorders“ (ASD). The main symptoms are deficits in social interactions, abnormalities in language and cognitive functions development, and preference in stereotyped behavior. At present, there are enumerated more than two dozens of theories of autism and ASD etiologies. In this review we devote more attention to the neurobiology of autism, and the article concentrates on the role of peptide oxytocin in the origin of this neurodevelopmental disorder. In the treatment of autism there is also considered the use of oxytocin analogs, namely the long-acting agonist carbetocin; in our own experiments on rats we demonstrated its antistress effects in behavioral tests in the open field.

*Key words:* autism, autism spectrum disorders, oxytocin, carbetocin, social behavior, disturbances of cognition

Klenerová V, Hynie S. Neurobiologie autizmu. Psychiatrie 2008; 12 (Suppl. 2):

Autizmus popsal L. Kanner v r. 1943 jako zvláštní formu dětské psychózy, kterou nazval „raný infantilní autizmus“ (Kanner, 1943). V té době se předpokládalo, že autizmus způsobuje špatná výchova v rodině bez přiměřených citových vazeb. Vlastní výzkum této poruchy na vědeckých biologických základech začal až v 60. letech minulého století. Od této doby bylo uvedeno velké množství teorií snažících se vysvětlit mechanismus vzniku tohoto stavu, ale přesto etiopatogeneze není doposud uspokojivě objasněna. V poslední dekádě geometrickou řadou přibýly publikace zabývající se problematikou autizmu a dalších pervazivních vývojových poruch, jak z klinického hlediska, tak na úrovni buněčné a molekulární. Velký zájem o tuto poruchu podnítil i Dustin Hoffman ve filmu *Rain Man*, líčící životní osudy autisty.

Nahromadilo se množství informací, které si často protirečí, avšak některé teorie zabývající se mechanismem vzniku této poruchy se zdají být velmi perspektivní. Mezi ně patří na předním místě úloha oxytocinu, a zhodnocení jeho úlohy u tohoto onemocnění je jedním z cílů tohoto přehledu.

### Charakteristika autizmu

Autizmus je popisován jako stav, kdy je jedinec uzavřen do sebe a je tak odtržen od reality, žije svým vlastním snovým životem ve svém vlastním vnitřním světě. V důsledku této poruchy je narušený kontakt s realitou, které dítě nerozumí,

nechápe, co vidí, slyší a prožívá. Následuje porucha komunikace, sociálního chování, emocionální lhostejnost a velmi často těžké poruchy kognitivních funkcí.

Z dnešního pohledu je autizmus definován jako těžká neurovývojová porucha s počátkem v raném dětství, s výskytem cca 60 případů na 10 000 jedinců (Fombonne, 2003). Některé novodobé statistiky uvádějí však daleko častější výskyt. Přestože je výskyt této poruchy nižší než 0,1 %, ohrožení života v raném dětství, těžký dopad na rodiny, dlouhodobé léčení a další, to vše dělá z tohoto onemocnění velký sociální a ekonomický problém (Bristol et al., 1996).

Americká Psychiatrická Asociace (American Psychiatric Association, 2000) uvádí 3 hlavní diagnostická kritéria autizmu:

1. porucha sociálního citění (nedostatek sociální vzájemnosti, snížený kontakt očima, porucha rozpoznání jedinečnosti ostatních osob);
2. nenormálnost komunikace (opožděná nebo nekompletní řeč, deficit v jak prelingvistickém, tak verbálním vyjadřování, nezájem o dětské hry);
3. stereotypní chování (neobvyklý vztah k objektům, rigidní lpění na rutíně a rituálech, jednoduché pohybové manýry, např. mávání rukama).

V České republice používaná Mezinárodní klasifikace nemocí – 10. revize (MKN-10, 2000) řadí autizmus mezi pervazivní vývojové poruchy pod kódem F84.0 a uvádí následující charakteristiku (citováno): „tato porucha je

charakterizována kvalitativním zhoršením vzájemných společenských interakcí a způsobů komunikace a omezeným, stereotypně se opakujícím repertoárem zájmů a aktivit. Tyto kvalitativní abnormality jsou pronikavým rysem chování jedince ve všech situacích, i když jejich stupeň může být různý. U většiny případů není vývoj od útlého věku normální, kromě několika málo výjimek se chorobný stav projevuje v průběhu prvních 5 let. Obvykle, ale ne vždy, se vyskytuje určitý stupeň narušení kognitivních funkcí, ale poruchy jsou definovány podle chování, které je odchýlné vzhledem k mentálnímu věku jedince“.

Pod F84.0 se řadí vedle dětského autismu ještě další poruchy: Atypický autismus, Rettův syndrom, jiné dezintegrační poruchy v dětství, hyperaktivní porucha sdružená s mentální retardací a stereotypními pohyby, Aspergerův syndrom a jiné pervazivní vývojové poruchy (viz Hrdlička, 2002). V literatuře se pro tuto kategorii poruch běžně používá termín porucha autistického spektra (angl. „Autism spectrum disorders“, ASD). Poruchy sociálních vztahů a chování, jaké nalézáme u autismu, např. narušená schopnost komunikace, poruchy řeči, snížená kapacita myšlení, opakující se chování, sebe-poškozování, agresivita, stereotypie, rituály, poruchy emotivity (emocionální lhostejnost a další), se mohou souběžně vyskytovat i u řady dalších psychiatrických poruch, jako je schizofrenie aj. (viz Höschl et al., 2002).

Autismus zůstává znepokojujícím problémem současné medicíny, neboť doposud neexistuje specifická, hodnověrná terapie této pervazivní poruchy. Během posledních dvou dekád byl učiněn velký pokrok v psychiatrické terapii, avšak u autismu je terapie stále téměř na začátku a porozumění neurobiologie autismu je klíčovým aspektem pro farmakoterapii této poruchy.

### Etiologie autismu

Příčina autismu není dosud známa. Někteří předpokládají, že jde o biochemickou poruchu, jiní předpokládají poruchu psychiatrickou bez známé etiologie. Naše dosavadní poznatky o chování u lidí jsou omezeny složitostí studia a komplexitou lidského chování. Existuje však mnoho studií autismu na animálních modelech; díky tomu, že byl potvrzen soulad a určitá analogie mezi hodnocením chování a dalších parametrů získaných z animálních modelů a nálezy u lidí, lze z pokusů na zvířeti přenášet získané poznatky i do studií této poruchy u člověka. Existuje však nejméně dvacet teorií vysvětlujících příčinu autismu.

Přesná etiologie autismu není dosud plně objasněna. Je prokázáno, že autismus je vývojová porucha. A stejně tak jako u jiných neurovývojových syndromů lze předpokládat, že se autismus objevuje velmi časně při vývoji CNS a zahrnuje kaskádu komplexu interakcí genů a prostředí. Velké množství prací přináší důkazy, že v etiologii autismu se podílejí genetické faktory (Folstein, Rosen-Sheidley, 2002; Szatmari et al., 2007) a faktory vnějšího prostředí (Acosta, Pearl, 2003). U nás vyšel nedávno zajímavý přehled, který se zabývá podrobněji genetickými aspekty autismu (Fialová, 2007). Bailey et al. (1996) usuzuje, že genetické vlivy v etiologii autismu převládají, tvoří však komplex zahrnující četné geny, které působí „přídatně“, nebo cestou genetické heterogenity. Geny, označované jako putativní, tedy nebudou příčinou autismu, ale budou přispívat k zvýšení pravděpodobnosti jeho vzniku.

Přestože je přijímána teorie, že autismus je neurovývojový syndrom, neexistuje dosud odpovídající, dobře definovaný

neurochemický, neurofyzilogický nebo neuroanatomický podklad této poruchy. Byly popsány některé neuroanatomické změny a změny některých biologicky aktivních látek (Bauman, Kemper, 1985; Lam et al., 2006), které jsou některými autory považovány za možné kandidáty na etiologické příčinné faktory pro vznik autismu; poruchy ve vývoji některých mozkových struktur, deficit či nadbytek některých látek v mozku aj., mohou příčinně souviset se symptomy porušené komunikace a s poruchami kognitivních funkcí. Velká pozornost je především věnována změnám v účinných vasopresinu a oxytocinu v mozku s cílem dokázat, že především oxytocin hraje důležitou úlohu při vzniku autismu. Tento předpoklad je založen na velkém množství prací o účinných oxytocinu na sociální a kognitivní funkce u animálních modelů (viz Insel et al., 1999; 2000) a jsou podloženy řadou nedávných molekulárních studií o tomto neuropeptidovém systému u lidí.

Je nad rámec tohoto článku popsat všechny etiologické faktory, jimž se připisuje účast na vzniku autismu; bylo vysloveno více než 20 teorií. Jako příklad lze uvést teorii nadbytku opioidů, snížené množství volného sulfátu, metylační teorii autismu, teorii stresu a imunitní poruchy, virovou teorii, vliv vakcinace, vliv lektinů a sekretinu, deficienci vitamínu A v těhotenství, vliv kouře a látek znečišťujících prostředí, oxytocinovou a vasopresinovou teorii autismu apod.

Omezíme se pouze na velmi stručný přehled, s odkazy na údaje v literatuře. Podrobněji se zaměříme na úlohu oxytocinu v centrálních behaviorálních regulacích.

### Genetické faktory

Pro účast genetických faktorů v etiologii autismu svědčí klinické studie i stále se zvyšující počet údajů z molekulární biologie. Např. u sourozenců autistických dětí byly zjištěny častější duševní poruchy a poruchy vývinu řeči než u zdravé populace; pro genetický faktor svědčí i 95,7% pravděpodobnost výskytu autismu u obou monozygotních dvojčat na rozdíl od dvouvaječných dvojčat, kde je pravděpodobnost 23,5% výskytu (Bailey et al., 1995); výskyt autismu je cca 4krát častější u chlapců než u dívek (viz McNamara et al., 2008).

Předpokládá se, že lidé s autizmem mají alterovanou genetickou výbavu, a byla popsána celá řada genů majících vztah k autizmu (viz Gupta, State, 2007; viz Fasemi et al., 2005). Četné studie uvádějí desítky genů s možným spojením s ASD, nejčastěji je popisováno propojení na chromozomy 7q a chromozomy 17q. Z dalších kandidátních genů je největší pozornost věnována genům kódujícím transportéry pro serotonin a GABA receptory, SLC25A12 (mitochondrial aspartate/glutamate carrier) gen, GABRB3 (GABA-A receptor beta-3) gen a gen pro serotoninový transportér SLC6A4 (Coutinho et al., 2007). Dalším genem je i RELN gen, který kóduje extracelulární serin-proteázu (Quattrocchi et al., 2002), která má důležitou funkci, jak během embryonálního vývoje mozku (Tissir, Goffinet, 2003), tak i v dospělosti (Weeber et al., 2002). Mutace tohoto genu byly popsány nejen u autismu, ale i u poruch učení, hypoplastického mozečku, ataxie, kognitivních poruch aj. (viz Fasemi et al., 2005). Jako nejpravděpodobnější kandidát se však uvádí gen EN2 (eng-railed 2), který je lokalizovaný na chromozomu 7q36.3 a je zapojen ve vývoji mozečku; více viz přehled Gupty a Stata (Gupta, State, 2007).

### Neuroanatomické faktory a neuropatologie autizmu

Ze studií post-mortem a ze zobrazovacích studií vyplývá, že autizmus je porucha charakterizovaná abnormalitami mozku (viz Casanova, 2007), uvedeme pouze některé příklady. Limbický systém hraje důležitou úlohu v učení, paměti, emocích a chování, a hraje hlavní úlohu při zpracování, integraci a generalizaci informací. Z tohoto důvodu anatomické abnormality v limbickém systému se zdají být klíčovým znakem autizmu, včetně porušené akvizice a použití jazyka a v deficitech sociálního chování (Minschew, Golstein, 1997). Tomuto předpokladu odpovídají mikroskopická pozorování v autistickém mozku, vykazující redukovanou buněčnou velikost, zvýšenou buněčnou denzitu bilaterálně v hipokampech, amygdale, entorhinálním kortexu, mamilárních tělískách, mediálním septálním jádře a v předním cingulárním gyru, tj. strukturách tvořících hlavní součást limbického systému (Bauman, Kemper, 1994). Dále jsou popisovány u autistů změny v mozečku, např. redukovaný počet Purkyňových buněk; předpokládá se, že tyto léze jsou prenatálního původu (Kemper, Bauman, 1998). Neuropatologické nálezy u autizmu neprokázaly akutní buněčné změny, ani výskyt specifického agens, který by v kritickém stadiu vývoje ovlivňoval některé orgány.

Dnešní moderní vyšetřovací metody (viz Mosconi et al., 2006) umožnily prokázat u autistů i další změny v mozkové činnosti projevující se např. změnami ve velikosti některých oblastí mozku, změnami v EEG, snížením prokrvení mozku aj. Zobrazovací metody prokázaly anatomické změny mozku, především v oblastech souvisejících s kognicí, řečí a sociálním chováním, a to v závislosti na rozsahu autistické symptomatiky, a jsou v souladu s mikroskopickými nálezy.

### Biochemické nálezy

Řada studií uvádí u autizmu biochemické abnormality (viz Lam et al., 2006); jde především o změny neurotransmiterů a neuromodulátorů, které jsou nezbytné pro vývoj mozku a neurotransmise, pro morfologii specifických neuronů, jejich propojení a velikosti. Je nad rámec této publikace uvádět podrobnější přehled těchto nálezů, omezíme se pouze na výčet nejdůležitějších biochemických změn (viz Baghdadli et al., 2002). U dospělých autistů bylo nalezeno snížení cholinergní transmise se snížením cholinergních receptorů v mozkové kůře (Lippiello, 2006). U mnohých autistů byla nalezena zvýšená hladina serotoninu v plazmě (viz McNamara et al., 2008), která se vyskytuje i u některých dětí s jinou psychickou poruchou. Řada prací popisuje zvýšenou plazmatickou hladinu glutamátu u dospělých autistů (Shinohe et al., 2006; Komatu et al., 2006). Rovněž byly prokázány změny v GABAergní funkci spojené s autizmem (Freund, 2003; van Kooten et al., 2005) a z dalších látek byly u autistů nalezeny změny dopaminu a noradrenalinu (Hettinger et al., 2008). Prenatální vlivy na aktivitu dopaminu zahrnují účinky psychologického stresu matky, horečky matky, genetické a hormonální faktory aj., hypoxii plodu, užívání některých léků. Všechny tyto faktory se mohou podílet na vzniku tzv. „hyperdopaminergního stavu“, který bývá přítomen u autizmu (Previc, 2007). Tyto odchylky od normy se dávají do souvislosti s chováním autistů, tj. především se změnami v sociálních vztazích, problémy s učením, nezájmem o okolí atd. Z peptidových neurotransmiterů a neuromodulátorů je největší pozornost věnována vasopresinu a oxytocinu; z dosavadních nálezů však vyplývá, že pro etiologii autizmu má větší význam oxytocin.

### Animální modely autizmu

Důležitost genetického faktoru v etiologii autizmu podnítila vývoj mutantních myších modelů umožňujících studium této poruchy. Crawleyová uvádí rozsáhlý přehled modelů u transgenních a knockoutovaných myší vhodných ke studiu autizmu, které vykazují změny sociálního chování, stereotypního chování i změny komunikace (Crawley, 2007).

Další modely využívají výše popsané změny neurotransmiterů, neuromodulátorů a neuropeptidů při studiu autizmu (viz Klauck, Poustka, 2006). U autistů byly např. zjištěny vysoké hladiny serotoninu v plazmě (hyperserotonémie), zatímco v mozku jsou hodnoty serotoninu nízké. Toto zjištění je podkladem modelu autizmu u potkanů (McNamara et al., 2008). U tohoto modelu potkani vykazují obdobné změny jako u humánního autizmu, tj. změny sociální, behaviorální a změny hladin peptidů; tyto změny jsou provázány deficitem množství buněk v hypotalamickém jádru, kde se syntetizuje oxytocin.

Výzkum s hlodavci a některými primáty ukázal, že oxytocin a jemu strukturálně podobný vasopresin hrají důležitou úlohu při sociálních kontaktech (Insel et al., 1999; 1997). V severní Americe žije několik druhů hrabošů, kteří se navzájem odlišují sociálním chováním (Insel, Young, 2001; Young et al., 1998, Young, 2002). Préríjní hraboši (*Microtus ochrogaster*) posloužili v sofistikovaných pokusech jako důležitý zdroj informací o účincích oxytocinu v sociálním chování (viz Carter, 2003). Dospělí jedinci jsou monogamní, vytvářejí heterosexuální páry, žijí společně a plní společně rodičovské povinnosti v péči o potomstvo a uvádí se u nich celoživotní věrnost. Carterová porovnávala tohoto hraboše s jeho příbuzným hrabošem horským (*Microtus pennsylvanicus*), o kterém je známo, že neudrzuje monogamní párování a naopak vyhledává a střídá partnery. Ve srovnávací studii sledovala výskyt oxytocinových receptorů v mozku a hladiny oxytocinu v plazmě a další parametry. Préríjní hraboši vykazovali vysoké plazmatické hladiny oxytocinu, velké množství oxytocinových receptorů, především v *nc. accumbens* bohatém zároveň na dopaminové receptory, na rozdíl od horského hraboše, který má malé množství oxytocinových receptorů v jiných oblastech mozku. Rozdíl byl i v dalších projevech sociálního chování, kdy hraboš préríjní více vyhledává fyzický kontakt a společnost ostatních hrabošů aj.

### Studium centrálních účinků oxytocinu u lidí

Výzkum centrálních účinků oxytocinu je velmi intenzivní za využití animálních modelů, zatímco tento výzkum u lidí zůstává poměrně omezený (viz Heinrichs et al., 2003). Pilotní studie však naznačují, že i u lidí, podobně jako u experimentálních zvířat, mají neuropeptidy obdobné účinky na chování, paměť, anxieta, stresové odpovědi aj. O centrální regulační úloze oxytocinu jsme pojednali v samostatném přehledu (Hynie, Klenerová, 2008). Výzkum peptidů se zaměřuje na pacienty s psychickými poruchami, které jsou doprovázeny sociálním deficitem typu autizmu, sociální fobie aj. nebo na pacienty s poruchami vyvolanými stresem, a na zjištění, zda se u těchto poruch současně vyskytuje i charakteristická dysfunkce v oxytocinovém metabolismu. Typické je, že symptomy psychogenního autizmu (narušená schopnost komunikace, emocionální lhostejnost aj.) rychle ustupují při intenzivních a dlouhotrvajících projevech náklonnosti, kdy dochází zároveň k zvýšené sekreci oxytocinu. Oxytocin

je rovněž důležitý pro zajištění kognitivních funkcí (viz Hollander et al., 2007; Barz, Hollander, 2006).

Existuje několik nálezů ukazujících, že oxytocin může být v příčinné souvislosti se vznikem autizmu; to je v případech, kdy matka dostávala oxytocin během porodu; poruchy porodu se vyskytují u matek s narušením sulfatačních pochodů. Cholecystokinin-A (CCK) uvolněný z neurohypofýzy spolu s oxytocinem, má vysoce afinní receptory v neurohypofýze a stimuluje sekreci oxytocinu a vasopresinu. Tento CCK receptor musí být sulfurován, v případě nedostatku sulfátových látek není CCK-A receptor funkční. Efekt CCK v neurohypofýze je blokován inhibitory protein kinázy C, které také blokují účinky a-MSH na sekreci oxytocinu. Důležité jsou nálezy, že sekrece oxytocinu je významně regulována opioidními látkami. Účinky různých návykových látek, včetně opiátů a kokainu, mohou být ovlivněny oxytocinem a tyto interakce mohou vysvětlovat, proč sociální prostředí, tj. přítomnost nebo chybění sociální podpory, má význam v regulaci vývoje látkové závislosti (Kovács et al., 1998).

### Úloha oxytocinu v sociálních vztazích a při léčbě některých psychických poruch

Většina přednášek věnovaných oxytocinu na světových kongresech začíná promítnutím různě odvážných milostných aktů nebo madony s dítětem. Oxytocin je nazván hormonem lásky (Neumann, 2007a) a je považován za hormon, který se podílí na pocitech vzájemnosti, na prožitku a uspokojení ze sexuálního vyvrcholení, je zodpovědný za mateřskou lásku a způsobuje, že sociální kontakty nám jsou příjemné. Při vzájemném kontaktu, ať již při milostném vztahu, vztahu matka dítěte aj., se zapojují všechny smysly. U člověka je však nejdůležitější zrakový systém, zatímco u ostatních zvířat je to čichový systém. V interpersonální komunikaci se připisuje důležitá úloha výrazu lidské tváře a výrazu očí s tím, že právě aktivace oxytocinových receptorů v některých oblastech mozku je nutná pro tento sociální kontakt (Gustella et al., 2008; Haxby et al., 2002).

Psychosociální rizikové faktory, jako je nedostatek sociálních kontaktů, úmrtí blízké osoby aj., přispívají k širokému spektru nejen somatických a psychosomatických, ale i psychických poruch (Bruce, 2002; Kraemer et al., 2001). Pozitivní sociální interakce mají naopak velmi silné účinky, které jsou prospěšné pro somatické zdraví i psychiku. Vliv sociální podpory je u lidí nejvíce studovaný sociální faktor (Knox, Uvnas-Moberg, 1998; MacMahon, Lip, 2002; Paykel, 2001). V literatuře se objevilo velké množství prací podporujících teorii, že intenzivní sociální podpora je spojena s pozitivními účinky u různých nemocí, jako jsou kardiovaskulární poruchy, hypertenze, ale také vyrovnání se se stresem (viz Uvnas, 1998). Bylo popsáno, že pozitivní sociální kontakt vede ke snížení volného kortizolu ve slinách (Kirschbaum et al., 1995), snížení kardiovaskulární reaktivity (Uchino, Garvey, 1997) v odpovědi na akutní stres aj. První studii o účincích sociální podpory a oxytocinu na endokrinní systém, náladu a anxieta v odpovědi na psychosociální stres, provedl u lidí Heinrichs (Heinrichs et al., 2003, 2004).

Zachování tzv. emocionální homeostázy (viz Waldherr, Neumann, 2007), zahrnující regulaci dobře vybalancované hladiny anxiety, je klíčová funkce limbického systému v mozku. Oxytocin jako neurotransmiter a neuromodulátor je vitální součástí limbického neuronálního okruhu a podílí se na jeho správné funkci (Ring et al., 2006; Neumann, 2007b). Oxytocin

přispívá k udržení pozitivních emocí i dalším mechanismem: sexuální aktivita a chování aktivují uvolňování oxytocinu i v samčím mozku. Takto aktivovaný nový oxytocinový systém pak přispívá ke snížení emocionální odpovědi na anxiogenní stimuly, které mohou být důležitým neurobiologickým mechanismem podporujícím pozitivní účinky sexuální aktivity na mentální a fyzické zdraví.

Studie u autistických pacientů ukázaly, že tito mají oproti kontrolním dětem signifikantně nižší hladiny plazmatického oxytocinu. Zvýšené hladiny oxytocinu byly spojeny s vyšším skórem u sociálních a vývojových testů u neautistických dětí, ale nižším skórem u autistických dětí, což naznačuje souvislost změn hladin oxytocinu s autizmem (Modahl et al., 1998; Hollander et al., 2003). Byla také naznačena souvislost mezi hladinami oxytocinu a obsesivní kompulzivní poruchou (OCD) (Leckman et al., 1994a; Altemus et al., 1999). Zvýšené hladiny oxytocinu byly označeny jako příčina některých projevů u OCD, jako jsou nadměrné obavy, kompulzivní mytí a čištění aj. (Leckman et al., 1994a; Leckman et al., 1994b). Zvýšené hladiny oxytocinu byly také prokázány u Prader-Willi syndromu, který představuje genetickou poruchu s duševní retardací, poruchou regulace apetitu a rizikem vzniku OCD (Martin et al., 1998; Leckman 1998).

V současnosti se výzkum týká nejen neurobiologie autizmu, ale jsou i snahy o nalezení farmakoterapie této poruchy (Malone et al., 2005). Tato oblast je však nad rámec tohoto přehledu. Řada analogů oxytocinu byla navržena k použití jako terapeutická náhražka oxytocinu v jeho periferních indikacích. Jedním z nich je karbetocin (1-butanoic acid-2-(O-methyl-L-tyrosine)-1-carboxyotyocin, který vykazuje uterotonické a laktační účinky (Atke et al., 1987; Norstrom et al., 1990; Silcox et al., 1993; Vilhardt et al., 1997; Boucher et al., 1998). Poločas karbetocinu je 4-10 x delší než u oxytocinu, což se projeví jeho prodlouženým účinkem. Bylo však demonstrováno, že karbetocin může kromě agonistického účinku mít i kompetitivně antagonistický účinek na působení oxytocinu (Engstrom et al., 1998). Navíc se u něj mohou vyskytnout i některé nežádoucí účinky.

Karbetocin a některé další dlouhodoběji působící oxytocinové analogy byly zkoušeny jako antidepresiva. Např. karbetocin byl podáván spolu se selektivními inhibitory zpětného příjmu serotoninu (fluvoxamin, paroxetin, sertralin nebo fluoxetin) ke zmírnění některých psychiatrických poruch, jako jsou OCD, autizmus nebo Prader-Willi syndrom (Quay, 2005).

V našich vlastních pokusech na potkanech jsme zjistili, že karbetocin antagonizoval deteriorační účinky akutního imobilizačního stresu na chování potkanů v otevřeném poli (celková uběhlá distance, panáčkování aj.) (Klenerová, Hynie, 2007).

**Poděkování:** Podporováno granty MSM 0021620806 a GAČR 309/06/0121.

doc. MUDr. Věra Klenerová, DrSc.  
Laboratoř biochemické neurofarmakologie  
Ústav lékařské biochemie  
1. lékařská fakulta  
Univerzita Karlova v Praze  
Albertov 4 1  
28 00 Praha 2  
E-mail: vera.klenerova@LF1.cuni.cz

## LITERATURA

- Acosta MT, Pearl PL. The neurobiology of autism: New pieces of the puzzle. *Curr Neurol Neurosci Therp* 2003; 3: 149-156.
- Altemus M, Jacobson KR, Debellis M, Kling M, Pivoty T, Murény DL, Gold PW. Normal CSF oxytocin and NPY levels in OCD. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 931-933.
- American Psychiatric Association: The diagnostic and statistical manual of mental disorder, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000.
- Atke A, Vilhardt H. Uterotonic activity and myometrial receptor affinity of 1-deamino-1-carba-2-tyrosine(O-methyl)-oxytocin. *Acta Endocrinol* 1987; 115: 155-160.
- Baghdadli A, Gonnier V, Aussilloux C. Review of psychopharmacological treatments in adolescents and adults with autistic disorders. *Encephale* 2002; 28: 248-254.
- Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Uzda E, Rutter M. Autism as a strongly genetic disorder: Evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995; 25: 63-77.
- Bailey AJ, Philips W, Rutter M. Autism: Towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *J Child Psychol Psychiatry* 1996; 37: 89-126.
- Bartz JA, Hollander E. The neuroscience of affiliation: Forging links between basic and clinical research on neuropeptides and social behavior. *Horm Behav* 2006; 50: 518-528.
- Bauman ML, Kemper TL. Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology* 1985; 35: 866-874.
- Bauman ML, Kemper TL. The neuroanatomy of the brain in autism. In: Bauman ML, Kemper TL (Eds); *The Neurobiology of Autism*. Johns Hopkins University Press, Baltimore 1994. str. 119-145.
- Boucher M, Horbay GL, Griffin P, Deschamps Y, Desjardins C, Schulz M, Wassenaar W. Double-blind, randomized comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing cesarean section. *J Perinatology* 1998; 18: 202-207.
- Bristol MM, Cohen DJ, Costello EJ, Denckla M, Eckberg TJ, Kallen R et al. State of the science in autism: Report to the National Institutes of Health. *J Autism Dev Disord* 1996; 26: 121-154.
- Bruce ML. Psychosocial risk factors for depressive disorders in late life. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 175-184.
- Carter CS. Developmental consequences of oxytocin. *Physiology and Behavior* 2003; 79: 383-397.
- Casanova M. The neuropathology of autism. *Brain Pathol* 2007; 17: 422-433.
- Coutinho AM, Sousa I, Martins M, Correia C, Morgadinho T, Bento C et al. Evidence for epistasis between SLC6A4 and ITGB3 in autism etiology and in the determination of platelet serotonin levels. *Hum Gen* 2007; 121: 243-256.
- Crawley JN. Mouse behavioral assays relevant to the symptoms of autism. *Brain Pathol* 2007; 17: 448-459.
- Engstrom T, Barth T, Melin P, Vilhardt H. Oxytocin receptor binding and uterotonic activity of carbetocin and its metabolites following enzymatic degradation. *Eur J Pharmacol* 1998; 355: 203-210.
- Fasemi SH, Snow AV, Stary JM, Araghi-Niknam M, Reutiman TJ, Lee S, Brooks AI, Pearce DA. Reelin signaling is impaired in autism. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 777-787.
- Fialová L. Dětský autismus v pohledu genetiky a vývojové neurobiologie. *Psychiatrie* 2007; 11: 220-225.
- Folstein SE, Rosen-Sheidley B. Genetics of autism: complex etiology for heterogeneous disorder. *Nature Rev Genetics* 2002; 2: 943-955.
- Fombonne E. The prevalence of autism. *JAMA* 2003; 289: 87-89.
- Freund TF. Interneuron diversity series: Rhythm and mood in perisomatic inhibition. *Trends Neurosci* 2003; 26: 489-495.
- Gupta AR, State MW. Recent advances in the genetic of autism. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 429-437.
- Gustella AJ, Mitchell PB, Dadds MR. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 3-5.
- Hanby JV, Hoffman EA, Gibboni MI. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 59-67.
- Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehlert U. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective response to psychosocial stress. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1389-1398.
- Heinrichs M, Meinlschmidt G, Wippich W, Ehlert U, Hellhammer DH. Selective amnesic effects of oxytocin on human memory. *Physiol Behav* 2004; 83: 31-38.
- Hettinger JA, Liu X, Schwartz CE, Michaelis RC, Holden JJ. A DRD1 haplotype is associated with risk for autism spectrum disorders in male-only affected sib-pair families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008 Jan 18; Epub ahead of print 2008.
- Hollander E, Bartz J, Chaplin W, Phillips A, Sumner J, Soorya L, Anagnostou E, Wasserman S. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 498-503.
- Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria CM, Aronowitz BR, Mosovich S. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 193-198.
- Höschl C, Libiger J, Švestka J (ed) 2002; *Psychiatrie, TIGIS, Praha*.
- Hrdlička M. Pervazivní vývojové poruchy. In: *Psychiatrie*. Ed.: Höschl C, Libiger J, Švestka J. 2002; str. 809-810.
- Hynie S, Klenerová V. Centrální regulační úloha oxytocinu. *Psychiatrie* 2008; tento časopis
- Insel TR. A neurobiological basis of social attachment. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 726-735.
- Insel TR, O'Brien DJ, Leckman JF. Oxytocin, vasopressin, and autism: Is there a connection? *Biol Psychiatry* 1999; 45: 145-157.
- Insel TR, Young LJ. Neuropeptides and the evolution of social behavior. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 784-789.
- Insel TR, Young LJ. The neurobiology of attachment. *Nature Rev Neurosci* 2001; 2: 129-135.
- Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *J Nerv Child* 1943; 2: 217-250.
- Kirschbaum C, Klauer T, Filipp SH, Hellhammer DH. Sex-specific effects of social support on cortisol and subjective response to acute psychological stress. *Psychosom Med* 1995; 57: 23-31.
- Kemper TL, Bauman ML. Neuropathology of Infantile Autism. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 645-652.
- Klauck SM, Poustka A. Nervous system disorders: Animal models of autism. *Drug Discovery Today: Disease models* 2006; 3: 313-318.
- Klenerová V, Hynie S. Comparison of oxytocin and carbetocin effects on Wistar rats behavior in the open field test following restraint stress. *Book of Abstracts VIIth World Congress on Neurohypophysial hormones W-CNH 2007, Regensburg 2007*.
- Komatsu S, Hirayama A, Omori Y et al. Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 1472-1477.
- Kovács GL, Sarnyai Z, Szabó G. Oxytocin and addiction: a review. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 945-962.
- Kraemer HC, Stice E, Kazdin A, Oxford D, Kupfer D. How do risk factors work together? Mediators, moderators, and independent, overlapping, and proxy risk factors. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 848-890.
- Knox SS, Uvnas-Moberg K. Social isolation and cardiovascular disease: An atherosclerotic pathway? *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 877-890.
- Leckman JF. Cerebrospinal fluid levels of oxytocin in Prader-Willi syndrome: a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1349-1352.
- Lam KS, Aman MG, Arnold LE. Neurochemical correlates of autistic disorder: a review of the literature. *Res Dev Disabil* 2006; 27: 254-289.
- Leckman JF, Goodman WK, North WG, Chappell PB, Price LH, Pauls DL, Anderson GM, Riddle MA, McDougle CJ, Barr LC, Cohen DJ. The role of central oxytocin in obsessive compulsive disorder and related normal behavior. *Psychoneuroendocrinology* 1994a; 19: 723-749.
- Leckman J, Goodman W, North W, Chappell P, Price L, Pauls D, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of oxytocin in obsessive compulsive

- disorder. Comparison with Tourette's syndrome and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry* 1994b; 51: 782-92.
- Lippiello PM. Nicotinic cholinergic antagonists: a novel approach for the treatment of autism. *Med Hypotheses* 2006; 66: 985-990.
- Malone RP, Gratz SS, Delaney MA, Hyman SB. Advances in drug treatments for children and adolescents with autism and other pervasive developmental disorders. *CNS Drugs* 2005; 19: 923-934.
- MacMahon KM, Lip GY. Psychological factors in heart failure: A review of the literature. *Arch Intern Med* 2002; 162: 509-516.
- Martin A, State M, Anderson GM, Kaye WM, Hanchett JM, McConaha CW, North WG, Mosconi M, Zwaigenbaum L, Piven J. Structural MRI in autism : findings and future directions. *Clin Neurosci Res* 2006; 6: 135-144.
- McNamara IM, Borella AW, Bialowas LA, Whitaker-Azmitia PM. Further studies in the developmental hyperserotonemia model (DHS) of autism: Social, behavioral and peptide changes. *Brain Res* 2008; 1189: 203-214.
- Minshew NJ, Goldstein G. Neuropsychological functioning in autism: profile of a complex information processing disorder. *J Internat Neuropsych Soc* 1997; 3: 303-316.
- MKN-10. Duševní poruchy a poruchy chování. WHO Ženeva, PC Praha, 2000: 238-244.
- Modahl C, Green LA, Fein D, Morfia M, Waterhouse L, Einstein C, et al. Plasma level of oxytocin in autistic children. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 270-277.
- Neumann I. Oxytocin: The neuropeptide of love reveals some of its secrets. *Cell Metab* 2007a; 5: 231-233.
- Neumann ID. Stimuli and consequences of dendritic release of oxytocin within the brain. *Biochem Soc Trans* 2007b; 35: 1252-1257.
- Norstrom A, Anderson A, Vilhardt H. Contractile effect of oxytocin and 1-deamino-1-carba-2-tyrosine (O-methyl)-oxytocin in myometrial tissue from nonpregnant and term pregnant women. *Acta Endocrinol* 1990; 122: 566-568.
- Ring RH, Malberg JE, Potestion L, Ping J, Boikess S, Luo B, Schechter LE, Rizzo S, Rahman Z, Rosenzweig-Lipson S. Anxiolytic-like activity of oxytocin in male mice: behavioral and autonomic evidence, therapeutic implication. *Psychopharmacology* 2006; 185: 1432-2072.
- Paykel ES. Stress and affective disorders in humans. *Semin Clin Neuro-psychiatry* 2001; 6: 4-11.
- Previc FH. Prenatal influences on brain dopamine and their relevance to the rising incidence of autism. *Medical Hypotheses* 2007; 68: 46-60.
- Quattrocchi CC, Wannenes F, Persico AM, Ciafre SA, D'Arcangelo G, Farace MG, Keller F. Reelin is a serine protease of the extracellular matrix. *J Biol Chem* 2002; 277: 303-309.
- Quay SC. Long-acting oxytocin analogues for the treatment and prevention of breast cancer and psychiatric disorders. US Patent Issued on May 17, 2005; www.patentstorm.us/inventor/Steven\_C\_Quay-941979.html.
- Shinohe A, Hashimoto K, Nakamura K, et al. Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 1472-7.
- Silcox J, Schulz P, Horbay GL, Wassenaar W. Transfer of carbetocin into human breast milk. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 456-459.
- Szatmari P, Pareson AD et al. Autism Genome Project Consortium, mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat Genet* 2007; 39: 319-328.
- Tissir F, Goffinet AM. Reelin and brain development. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 496-505.
- Uchino BN, Garvey TS. The availability of social support reduces cardiovascular reactivity to acute psychological stress. *J Behav Med* 1997; 20: 15-27.
- Uvnas MK. Oxytocin may mediate the benefits of positive social interaction and emotions. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 819-835.
- Van Kooten IAJ, Hof PR, van Engeland H, Steinbusch HWM, Patterson PH, Schmitz C. Autism: neuropathology, alterations of the GABAergic system, and animal Models. *Int Rev Neurobiology* 2005; 71: 1-26.
- Vilhardt H, Atke A, Barthova J, Ubik K, Barth T. Interaction of chymotrypsin with carbetocin ([1-deamino-1-monocarba-2-o-methyltyrosine]-oxytocin). *Pharmacol Toxicol* 1997; 81: 147-150.
- Waldherr M, Neumann ID. Centrally released oxytocin mediates mating-induced anxiolysis in male rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 16681-16684.
- Weeber EJ, Beffert U, Jones C, Christian JM, Foerster E, Sweatt JD, Herz J. Reelin and ApoE receptors cooperate to enhance hippocampal synaptic plasticity and learning. *J Biol Chem* 2002; 277: 39944-39952.
- Young LJ. The neurobiology of social recognition, approach, and avoidance. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 18-26.
- Young LJ, Wang Z, Insel TR. Neuroendocrine bases of monogamy. *Trends Neurosci* 1998; 21: 71-75.