

Úloha testosterónu v etiológii autizmu – hypotéza hypermužského mozgu

doc. MUDr. Daniela Ostatníková, Ph.D.¹, RNDr. Silvia Lakatošová, Ph.D.¹, RNDr. Eva Schmidtová, Ph.D.¹,
Mgr. Peter Krajmer¹, MUDr. Ing. Mgr. Peter Celec, Ph.D., MPH²

¹Fyziologický ústav, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

²Ústav molekulárnej BioMediciny, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

Autizmus je pervazívna vývinová porucha s prejavom už v útlom veku, ktorú charakterizuje sociálny deficit, poruchy komunikácie a stereotypné správanie. Ochorenie má veľkú variabilitu príznakov a nejasnú heterogénnu etiológiu. Všeobecne sa však vyskytuje štyrikrát častejšie u osôb mužského pohlavia, čo dáva priestor pre teórie naznačujúce súvislosť autizmu s účinkom testosterónu. Teória hypermužského mozgu u autistov predpokladá poruchu vývinu neurónov s následnou zmenou morfológie mozgových štruktúr a atypický rozvoj mozgových hemisfér s dopadom na autistický fenotyp.

Kľúčové slová: autizmus, hypermužský mozog, lateralita, testosterón.

Role of testosterone in the etiology of autism – the hypothesis of a hypermale brain

Autism is a complex pervasive developmental disorder with early childhood onset characterized by social deficits, impaired communication and stereotyped behaviour. The disorder has increasing prevalence, enormous variability of symptoms and unknown etiology. Generally the disorder is diagnosed four times more often in boys than in girls and this provokes theories relating autism to testosterone effect. The theory of hypermale brain considers disturbed neurodevelopment with consequent structural brain anomalies and atypical development of brain hemispheres leading to autistic phenotype.

Key words: autism, hypermale brain, laterality, testosterone.

Neurol. pro praxi 2010; 11(6): 370–372

Seznam skratiek

AR – Androgene Receptor – androgénový receptor

ASD – Autism Spectrum Disorders – spektrum autistických porúch

CNS – centrálny nervový systém

ER – Estrogene Receptor – estrogénový receptor

EQ – Emphasizing Quotient – kvocient empatizácie

GABA – kyselina gama-amino – máselná

SQ – Systemizing Quotient – kvocient systemizácie

2D: 4D – 2. Digit: 4. Digit (ratio) – pomer dĺžky 2. prsta a 4. prsta na ruke

Široká škála porúch, ktoré s autizmom súvisia, sa v literatúre pomenúva spoločne ako poruchy autistického spektra (ASD). Včasná a v ostatnom období stúpajúca prevalencia ASD autistických črt (Baron-Cohen, 2008) nabáda k multidisciplinárnemu prístupu v hľadaní validných diagnostických nástrojov a v skúmaní prepojenia medzi kognitívno-psychologickými a neuro-biologickými charakteristikami jedincov s touto poruchou.

Biologický pôvod autizmu

Nepoznáme žiaden biologický marker, ktorý by pomohol jednoznačne diagnostikovať

autizmus, gény však majú významný podiel v etiológii tohto ochorenia. Poznáme viacero kandidátnych génov, ktorých variácie sa u autistov odlišujú od bežnej populácie (Kelemenova et al., 2010). Mnohé z nich zohrávajú významnú úlohu vo vývine a dozrievaní neurónov a špecifických oblastí mozgu počas intrauterinného života. Niektoré vývinové abnormality sa objavujú vo fetálnom vývine a naznačujú poruchy neurogenézy, neuromigrácie a kortikálnej laminácie synaptogenézy a apoptózy (Fatemi a Halt, 2001). Iné poruchy nastávajú postnatálne a týkajú sa neurónovej synaptogenézy a integrácie (spolupráce neurónov). Výsledkom vývinových abnormalít môže byť včasný urýchlený rast sivej aj bielej hmoty mozgu (Weiter et al., 2004). Tento včasný akcelerovaný rast vo frontálnej a temporálnej oblasti mozgovej kôry, ale aj v mozočku a v limbickom systéme, neskôr v detstve strieda zabrzdenie rastu (Carper et al., 2002). Dôsledkom je destabilizácia vzrušivých a tlmivých vplyvov v mozgovej kôre a porušenie normálnej spolupráce unimodálnych a polymodálnych asociačných oblastí mozgovej kôry a tiež porušenie fyziologickej komunikácie mozgovej kôry s podkôrovými štruktúrami a mozočkom. Keďže podkôrové mozgové štruktúry majú vzťah k emočnému prežívaniu a prejavu, narušenie ich fyziologického vývinu

môže viesť k poruchám sociálneho správania a k poruchám senzorického vnímania a pozornosti charakteristickým pre toto ochorenie. Vo všeobecnosti vykazuje mozog autistov zvýšenú aktivitu v unimodálnych oblastiach a zníženú aktivitu v integratívnych asociačných oblastiach mozgu. Zvýšená neuronálna konektivita na krátke vzdialenosti a znížená konektivita na dlhé vzdialenosti spolu s nerovnováhou pomeru excitačných a inhibičných synáps v prospech excitačných je pravdepodobne podstatou poruchy centrálnej koherencie (Happé, 1996), ktorá reflektuje skutočnosť, že mozog autistov je hypersenzitívny na senzorické stimuly a neschopný patrične integrovať informácie z viacerých modalít. Nadmerná hustota buniek v amygdale a v ostatných oblastiach limbického systému sa tiež môže manifestovať v správaní autistických detí (Courchesne et al., 2004).

U autistov sa pozorovali zmeny v hladinách neurotransmiterov. GABA – kyselina gama-amino-maslová – je inhibičným mediátorom v centrálnom nervovom systéme a u autistov sa pozorovali jej znížené hladiny. To by mohlo byť príčinou nadmernej vzrušivosti a senzorickej hypersenzitivity (Yip et al., 2007). Serotonín zohráva významnú úlohu v regulácii nálad aj spánku a bdenia. U autistov sa pozorovali zvýšené hladiny tohto mediá-

tora (Cook a Leventhal, 1996). Iné práce tiež poukazujú na zmeny metabolizmu oxytocínu v mozgu autistov. Oxytocín je významným sprostredkovateľom citovej väzby a náklonnosti a u autistov sa zistili jeho nízke hodnoty (Modahl et al., 1998).

Vplyv testosterónu na mozog

Vyššie zastúpenie chlapcov u detí s autistickým fenotypom naznačuje účasť mužských hormónov v etiológii autizmu. Pohlavné rozdiely vo všeobecnej populácii sú primárne podmienené geneticky s následnými hormonálnymi odlišnosťami, ktoré uplatňujú svoj vplyv už počas intrauterinného vývinu. Súčasné poznatky o mechanizme účinku testosterónu sú založené na dvoch zásadných zisteniach. Mozog je osobitne senzitívny na účinok testosterónu počas relatívne krátkeho intervalu intrauterinne, kedy definitívne organizuje mozgové štruktúry „mužským smerom“. Na základe týchto organizačných účinkov sa po narodení objavujú anatomicke medzipohlavné rozdiely v určitých mozgových oblastiach s dôsledkami na správanie a kognitívne funkcie.

Účinok na mozgové bunky a následne na správanie a kognitívne schopnosti človeka je daný nielen prítomnosťou testosterónu, ale aj aktivitou androgénového receptora (AR). Testosterón účinkuje aj cez svoje metabolity (dihydrotestosterón a estradiol), ktorých koncentrácia závisí od exprese enzýmov podmieňujúcich jeho metabolizovanie v mozgu. Zdá sa, že fyziologický účinok androgénov je závislý od prísnej regulácie jeho hladiny. Odchýlka v jeho nanomolárnej koncentrácii už môže predstavovať vážne dôsledky na neuronálny vývin.

Medzi gény, ktoré výrazne zasahujú do metabolizmu a účinku testosterónu a tým modujú jeho vplyv na tkanivá, patrí najmä gén pre androgénový receptor, gén pre enzým 5-alfa reduktázu (enzým umožňujúci vznik dihydrotestosterónu) a aromatázu (enzým, ktorý mení testosterón na estradiol) a aj pre estrogénové receptory (ER). Gén pre androgénový receptor (AR) sa nachádza na chromozóme X a je cieľovým receptorom pre testosterón a jeho metabolit dihydrotestosterón. V našej štúdii sme zistili nižší počet CAG opakovaní v géne pre AR u chlapcov s Aspergerovým syndrómom, čo predznamenáva vyššiu citlivosť receptora na testosterón (Schmidtova et al., 2010). Rôzna expresia AR a ER v CNS môže vyvolať širokú škálu testosterónovej senzitivity v neurónoch, preukázal sa aj možný negenómový účinok týchto pohlavných hormónov (Becker et al., 2008).

Vplyv testosterónu na vývin a funkčnú špecializáciu mozgových hemisfér

Podľa teórie, ktorú na základe svojich štúdií v 80-tych rokoch postulovali Geschwind a Galaburda (Geschwind a Galaburda, 1985), zvýšená hladina testosterónu v prenatalnom období inhibuje rozvoj najmä zadných častí ľavej hemisféry plodu, čo spôsobuje kompenzačný rast v zrkadlových oblastiach pravej hemisféry a tiež príslušných oblastí vľavo. Táto vývinová nerovnomernosť má podľa teórie niekoľko dôsledkov. Okrem špecifického nadania v matematike, v priestorovej predstavivosti a v hudbe je dôsledkom zvýšenej hladiny testosterónu atypická funkčná špecializácia a spolupráca mozgových hemisfér.

Autisti uprednostňujú pri riešení kognitívnych úloh vizuálnu stratégiu pred verbálnou stratégiou. Existujú viaceré informácie o tom, že autisti myslia v obrazoch, písmená kódujú viac vizuálne ako verbálne v porovnaní s kontrolnými subjektmi (Koshino et al., 2005), a pri jazykových testoch sa viac spoliehajú na vizuopriestorové spracovanie písmen, pričom sa viac aktivujú zadné oblasti mozgovej kôry a menej využívajú vnútornú reč. Zdá sa, že myslenie v zrakovopriestorovej forme kompenzuje jazykové deficity (Kana et al., 2006). Štúdie využívajúce modernú zobrazovaciu techniku naznačujú, že príčinou je znížená konektivita a znížená úroveň synchronizácie frontálnych a parietálnych oblastí, ktorá je nevyhnutná pri integrácii priestorového a rečového spracovania (Kana et al., 2006). S vysokou pravdepodobnosťou ide o redukciu funkčnej konektivity aj na úrovni spolupráce oboch mozgových hemisfér a táto pozitívna koreluje s veľkosťou corpus callosum (Kana et al., 2006). Metaanalýza veľkosti corpus callosum u autistov (Frazier a Hardan, 2009) preukázala v ôsmich z desiatich štúdií celkovú redukciu corpus callosum u autistov, pričom veľkosť rozdielov klesala smerom odpredu dozadu. Dôsledkom môžu byť poruchy komunikácie oboch mozgových hemisfér.

Anomálne prepojenie oboch mozgových hemisfér a porucha v ich fyziologickom vývine pod vplyvom pohlavných hormónov by mohli naznačiť ďalší z mechanizmov zodpovedných za vznik autizmu s rozvojom tých oblastí ľavej hemisféry, ktoré majú na starosti analytické a systematické spracovávanie informácií na úkor oblastí súvisiacich s rozvojom verbálnych komunikačných schopností v tej istej hemisfére.

Teória hypermužského mozgu autistov

Testosterón je jedným z hormónov, ktorý spôsobuje trvalé zmeny v architektúre limbicko-hypotalamických okruhov vrátane zmien v počte neurónov, hustote axonálnych spojení a tvorbe a uvoľňovaní neurotransmiterov. A práve atypická organizácia mozgu autistov môže byť podkladom teórie „extrémne mužského mozgu“ autistov, ktorú postuloval (Baron-Cohen et al., 2005). Táto teória predpokladá organizačný vplyv testosterónu na vývin mozgu a vychádza z psychologických rozdielov medzi pohlaviami v systemizácii a empatizácii. Teória je založená na poznatku, že muži sú v priemere viac systemizovaní a ženy viac empatické. Systemizácia je sklon k analyzovaniu systému a odhaľovaniu pravidiel, podľa ktorých sa konkrétny systém riadi v snahe predpovedať jeho správanie. Empatizácia je snaha odhaľovať mentálne stavy a reagovať na ne patričnými emóciami v snahe predpovedať a reagovať na správanie inej osoby. Na základe výsledkov v testoch, ktoré určujú empatizáciu – EQ (kvocient empatizácie), a v testoch, ktoré určujú systemizáciu – SQ (kvocient systemizácie), majú jedinci v autistickom spektre poruchu empatizácie a sú intaktní alebo superiórni v systemizácii (Baron-Cohen, 2008). Redukovaná schopnosť empatizácie u ľudí s Aspergerovým syndrómom bola zistená viacerými metódami, rovnako ako zvýšená systemizácia (Baron-Cohen et al., 2005). Systemizácia sa často potvrdzuje empiricky ako silné zameranie pozornosti a záujmu na oblasti, ktoré sa koncentrujú na systémy, a to nielen u ľudí s Aspergerovým syndrómom, ale aj u širšieho spektra autistov.

Systemizácia je doménou ľavej mozgovej hemisféry a empatizácia je doménou pravej mozgovej hemisféry.

Baron-Cohen so spolupracovníkmi (Baron-Cohen et al., 2005) vyslovili predpoklad, že pohlavné rozdiely vo všeobecnej populácii tvoria bázu pre pochopenie príčin autizmu. Prítomnosť vysokých hladín testosterónu počas intrauterinného vývinu je jedným z možných priamych vysvetlení vyššieho výskytu autizmu u chlapcov v porovnaní s dievčatami. Ako podklad pre túto teóriu slúžia zistenia korelácií fetálneho testosterónu s extrémne mužským fenotypom postnatálne.

U normálne sa vyvíjajúcich detí sa zistila pozitívna korelácia medzi hladinami fetálneho testosterónu a správaním, ktoré sa v extréme vyskytuje u autistov (Auyeung et al., 2009). Deti autistického spektra skórovali v publikovanej štúdii Auyeung

so spolupracovníkmi (Auyeung et al., 2009) signifikantne vyššie v testoch na systemizáciu a signifikantne nižšie v testoch na empatizáciu.

Pomer dĺžky druhého a štvrtého prsta na rukách (2D:4D) je pohlavne dimorfný (menší u mužov a väčší u žien). Fixuje sa vo včasnom vývinovom štádiu a odráža hladiny fetálneho testosterónu, pričom s ním negatívne koreluje. Manning so spolupracovníkmi (Manning et al., 1999) zistili nižší pomer 2D:4D u detí s autizmom, u ich rodičov aj súrodencov v porovnaní s bežnou populáciou. Z toho vyplýva, že tento parameter by mohol byť možným markerom autizmu s implikáciou prenatálneho testosterónu v jeho etiológii. Nízky počet opakovaní CAG tripletov v géne pre AR a nízky pomer 2D:4D vyjadruje výraznú aktiváciu na androgény citlivých génov a koreluje so silnejším prejavom testosterónového účinku (Manning et al., 2003).

V súhrne je teória extrémne mužského mozgu relatívne novou teóriou, ktorá môže mať veľký význam pri chápaní, prečo sa autizmus vyvíja častejšie u mužov. Samozrejme fenotypové prejavy porúch autistického spektra nemožno chápať výlučne ako dôsledok vrodeného poškodenia, ale ako komplex dynamických interakcií biologických faktorov s faktormi prostredia.

Tato publikácia/článok, bola vytvorená/ vytvorený realizáciou projektu „TRANSMED“ na základe podpory operačného programu

Výskum a vývoj financovaného z Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

Literatúra

1. Auyeung B, Wheelwright S, Allison C, Atkinson M, Samawickrema N, Baron-Cohen S. The children's Empathy Quotient and Systemizing Quotient: sex differences in typical development and in Autism Spectrum Conditions. *J Autism Dev Disord*. 2009; 39(11): 1509–1521.
2. Baron-Cohen S. Autism and Asperger Syndrome, the facts Oxford University press 2008: 157.
3. Baron-Cohen S, Knickmeyer C, Belmonte MK. Sex Differences in the brain: Implications for explaining autism. *SCIENCE* 2005; 310(4): 819–823.
4. Becker JB, Berkley KJ, Geary N, Hampson E, Herman JP, Young EA. Sex Differences in the Brain. From genes to behavior, Oxford University press, 2008: 480.
5. Carper RA, Moses P, Tigue ZD, Courchesne E. Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects, *Neuroimage*, 2002; 16(4): 1038–1051.
6. Cook EH, Leventhal BL. The serotonin system in autism. *Current Opinion in Pediatrics* 1996; 8(4): 348–354.
7. Courchesne E, Redcay E, Kennedy DP. The autistic brain: birth through adulthood. *Current Opinion in Neurology*, 2004; 17(4): 489–496.
8. Fatemi SH, Halt AR. Altered levels of Bcl2 and p53 proteins in parietal cortex ferrets deranged apoptotic regulation in autism. *Synapse* 2001; 4: 281–284.
9. Frazier TW, Hardan AY. A meta-analysis of the corpus callosum in autism. *Biological Psychiatry* 2009; 66(10): 935–941.
10. Geschwind N, Galaburda AM. Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. *Arch. Neurol*. 1985; 42: 428–459.
11. Happé FG. Studying weak central coherence at low levels: children with autism do not succumb to visual illusions. A research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1996; 37: 873–877.
12. Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, Minshew NJ, Just MA. Sentence comprehension in autism: thinking in pictures with decreased functional connectivity. *Brain* 2006; 129: 2484–2493.

13. Kelemenova S, Schmidtova E, Ficek A, Celec P, Ostatnikova D, Kubranska A. Polymorphisms of candidate genes in Slovak autistic patients. *Psychiatric Genet*. 2010; 20: 137–139.

14. Koshino H, Carpenter PA, Minshew NJ, Cherkassky VL, Keller TA, Just MA. Functional connectivity in an fMRI working memory task in high-functioning autism. *Neuroimage* 2005; 24: 810–821.

15. Manning JT, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Sanders G. The 2nd to 4th digit ratio and autism. *J Autism Dev Disord*. 1999; 29(2): 121–127.

16. Manning JT, Bundred PE, Flanagan BF. The ratio of 2nd to 4th digit length: a proxy for transactivation activity of the androgen receptor gene? *Med Hypotheses*. 2003; 60(3): 340–343.

17. Modahl C, Green L, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, et al. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biological Psychiatry* 1998; 43: 270–277.

18. Schmidtova E, Kelemenova S, Celec P, Ficek A, Ostatnikova D. Polymorphisms in genes involved in testosterone metabolism in Slovak autistic boys. *The Endocrinologist*, 2010; 20: 245–249.

19. Weiter GD, Williams JHG, Murray AD, Gilchrist A, Perret DI, Whiten A. A voxel-based investigation of brain structure in male adolescents with autistic spectrum disorders. *Neuroimage*, 2004; 22: 619–625.

20. Yip J, Soghomonian JJ, Blatt GJ. Decreased GAD67 mRNA levels in cerebellar Purkinje cells in autism: pathophysiological implications. *Acta Neuropathologica*. 2007; 113(5): 559–568.

**doc. MUDr. Daniela
Ostatníková, Ph.D.**

Fyziologický ústav,
Univerzita Komenského,
Lekárska fakulta v Bratislave
Sasinkova 2, 813 72 Bratislava
daniela.ostatnikova@fmed.uniba.sk

