

Klinički aspekti složenosti neurobiološke podloge autističnog spektra poremećaja

Clinical Aspects of the Complex Neurobiological Basis of Autism Spectrum Disorders

Iris Žunić Išasegi*, Ivana Stefanović, Petra Visković, Dinko Horvat, Mara Tripković, Gordan Majić

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za dječju i adolescentnu psihijatriju, Zagreb, Hrvatska

Sažetak. Cilj je ovog rada prikazati dosadašnja saznanja o etiopatogenezi autističnog spektra poremećaja (ASP), temi koja i dalje zauzima važno mjesto u znanstvenim istraživanjima i kliničkoj praksi, s implikacijama za buduće terapijske smjernice. Prema nomenklaturi DSM-5, ASP obuhvaća heterogenu skupinu neurorazvojnih poremećaja koji se očituju ranim simptomima u djetinjstvu, uključujući poteškoće u socijalnom funkcioniranju, atipičnu komunikaciju (klaster A), ograničene interese i repetitivna ponašanja (klaster B), kao i pridružena stanja poput anksioznosti, iritabilnosti, agresije te poremećaje jedenja i spavanja. Etiopatogeneza ASP-a nije u potpunosti razjašnjena, no smatra se da je multifaktorijska, pri čemu neurobiološki čimbenici mogu imati važnu ulogu. Pretpostavlja se da patološki proces započinje prenatalno abnormalnom sinaptogenezom, što dovodi do izmijenjenih neuralnih mreža i posljedične nemogućnosti pravilne postnatalne reorganizacije kortikalnih veza. S obzirom na složenost neuroanatomskih struktura i njihovih funkcionalnih povezanosti, nije moguće izdvojiti pojedinačni moždani deficit odgovoran za kliničku sliku ASP-a. Određene neurobiološke teorije ističu neravnotežu neurotransmitora, uključujući dopaminsku disfunkciju i serotoninsku disregulaciju, kao čimbenike u narušenom razvoju socijalnih vještina (klaster A) i pojavi stereotipnih ponašanja (klaster B). Ipak, u kliničkoj praksi i dalje je najvažniji individualizirani pristup pacijentu koji uključuje pažljivo prepoznavanje i liječenje simptoma iz klastera A i klastera B psihosocijalnim intervencijama, kao i liječenje komorbiditeta te primjenu psihofarmaka kada je to indicirano.

Ključne riječi: adolescencija; autistični spektar poremećaja; dijete; neurobiologija; neurorazvojni poremećaji; psihijatrija

Abstract. The aim of this paper is to present the current knowledge about the etiopathogenesis of autism spectrum disorder (ASD), a topic that continues to hold an important place in scientific research and clinical practice, with implications for future therapeutic guidelines. According to the DSM-5 nomenclature, ASD encompasses a heterogeneous group of neurodevelopmental disorders manifested by early symptoms in childhood, including difficulties in social functioning, atypical communication, (cluster A) restricted interests and repetitive behaviours (cluster B), as well as associated conditions such as anxiety, irritability, aggression, and eating and sleeping disorders. The etiopathogenesis of ASD is not fully clarified but is considered multifactorial, with neurobiological factors playing a significant role. It is assumed that the pathological process begins prenatally with abnormal synaptogenesis, leading to altered neural networks and a consequent inability to properly reorganize cortical connections postnatally. Given the complexity of neuroanatomical structures and their functional connectivity, it is not possible to isolate a single brain deficit responsible for the clinical picture of ASD. Certain neurobiological theories highlight neurotransmitter imbalances, including dopaminergic dysfunction and serotonergic dysregulation, as factors in impaired social skills development (cluster A) and the emergence of stereotyped behaviours (cluster B). Nevertheless, in the clinical practice, the most important approach remains individualized patient care, which includes careful recognition and treatment of symptoms from clusters A and B through psychosocial interventions, treatment of comorbidities, and the use of psychopharmacology when indicated.

Keywords: adolescence; autism spectrum disorder; child; neurobiology; neurodevelopmental disorders; psychiatry

*Dopisni autor:

Dr. sc. Iris Žunić Išasegi
Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za dječju i adolescentnu psihijatriju
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska
E-mail: iris.zunic.isasegi1@kbc-zagreb.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Autistični spektar poremećaja (ASP; engl. *Autism Spectrum Disorder; ASD*) prema nomenklaturi DSM-5¹ (engl. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – fifth edition*) predstavlja heterogenu skupinu neurorazvojnih poremećaja koji se odlikuju ranim početkom simptoma u djetinjstvu poput poteškoća funkcioniranja u socijalnom okruženju, atipičnog načina komunikacije te ograničenih interesa i repetitivnog ponašanja. Ovaj članak nudi pregled relevantne literature te omogućuje integriran, aktualan i multidimenzionalan pogled na ASP, olakšava razumijevanje složenih mehanizama poremećaja te pruža temelj za daljnja istraživanja i kliničku praksu. Prvi klinički slučajevi ASP-a opisani su još 1943. godine, a unatoč brojnim znanstvenim i kliničkim istraživanjima, definiranje neurobioloških promjena i dalje predstavlja značajan izazov². Prevalencija ASP-a u dječjoj populaciji iznosi oko 1,5 %, pri čemu se češće javlja kod dječaka (omjer 3 : 1). Točna globalna prevalencija ostaje nepoznata zbog nedostatka podataka iz nerazvijenih zemalja³, ali prema procjenama GBD-a (engl. *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study*) 2021. godine jedna od 127 osoba u svijetu imala je poremećaj iz spektra autizma, što je značajno više u odnosu na GBD-ove procjene iz 2019. godine (jedna od 271 osobe)³⁻⁵. Porast prevalencije dijelom se pripisuje poboljšanoj svijesti o poremećaju, proširenju dijagnostičkih kriterija i boljim dijagnostičkim praksama, ali se ne može u potpunosti objasniti samo tim čimbenicima. U suvremenom kliničkom radu i dijagnosticiranju psihičkih poremećaja neizostavno je oslanjanje na važeće dijagnostičke kriterije DSM-5 (engl. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – fifth edition*)¹ i ICD-11 (engl. *International Classification of Diseases 11*)⁶, koji se redovito revidiraju. Zbog ovih revizija mnogi klinički entiteti mijenjaju svoj status ili se ukidaju, a raniji klinički entiteti, tj. „autistični sindromi“ u najnovijoj DSM-5 klasifikaciji objedinjeni su pod jedinstvenim pojmom – autistični spektar poremećaja (ASP)⁷. Prema aktualnom ICD-11⁶, osnovni dijagnostički kriteriji uključuju trajne poteškoće u započinjanju i održavanju socijalne komunikacije te recipročnih socijalnih interakcija, uzimajući u obzir kognitivne

sposobnosti i dob pacijenta. Nadalje, prisutni su i ponavljajući i nefleksibilni obrasci ponašanja, interesa ili aktivnosti koji su također atipični za dob pojedinca i sociokulturološki kontekst (Tablica 1). DSM-5 slično definira autistični spektar poremećaja navodeći tipično dva klastera simptoma: poremećaj socijalne interakcije i socijalne komunikacije, kao i prisutnost restriktivnog i repetitivnog ponašanja^{1,8}. U važećim klasifikacijama (DSM-5 i ICD-11) razlikuju se dva temeljna klastera

DSM-5 slično definira autistični spektar poremećaja navodeći tipično dva klastera simptoma: poremećaj socijalne interakcije i socijalne komunikacije, kao i prisutnost restriktivnog i repetitivnog ponašanja. U važećim klasifikacijama (DSM-5 i ICD-11) razlikuju se dva temeljna klastera sindroma, klaster A i klaster B, koji podrazumijevaju različite etiopatogeneze, odnosno različite neurobiološke osnove.

sindroma, klaster A i klaster B, koji podrazumijevaju različite etiopatogeneze, odnosno različite neurobiološke osnove⁹. Naime, to je posebice važno kada se ovaj klinički entitet diferencijalno-dijagnostički uspoređi sa socijalno-pragmatičkim poremećajem komunikacije čija se simptomatologija preklapa sa simptomima ASP-a klastera A^{10,11}. Ove razlike mogu dovesti do određenih sličnosti, ali i razlika u razumijevanju i kliničkom pristupu^{7,8}. Etiopatogeneza ASP-a nije potpuno razjašnjena, a smatra se multifaktorijalnom. Osobe s ASP-om često imaju teškoće u razumijevanju tuđih misli i osjećaja („teorija uma“), što može rezultirati neodgovarajućim emocionalnim, afektivnim i verbalnim reakcijama^{8,12,13}. Dodatne dvije neuropsihološke/kognitivne teorije obuhvaćaju oštećenje izvršnih funkcija^{14,15} i slabosti središnje koherencije¹⁶⁻¹⁸ koje se međusobno nadopunjuju, a koje, pojednostavljeno rečeno, pretpostavljaju deficit na razini neuralnih mreža zaslužnih za pragmatičke funkcije, rigidnost u izmjenama lokalnog i globalnog procesuiranja informacija („šira slika“, „kontekst“), deficit kratkoročne memorije^{18,19}. Navedene teorije poslužile su kao temelj za daljnja istraživanja neurobiološke osnove ASP-a. Begovac i Santrić⁸ navode model etiopatogeneze

Tablica 1. Simptomi klastera A, klastera B i pridružene smetnje u ASP-u (modificirano prema ICD-11, DSM-5 te Begovac i sur. 2021.)

Poteškoće započinjanja i održavanja socijalne komunikacije i poteškoće na planu recipročnih socijalnih interakcija (klaster A)	
a	razumijevanje, zainteresiranost te (ne)adekvatan odgovor na verbalnu ili neverbalnu komunikaciju s drugima
b	neverbalno praćenje verbalne komunikacije (praćenje pogledom, mimika lica, govor tijela) koje može izostati potpuno ili biti reducirano
c	sposobnosti razumijevanja govora i jezika u socijalnom kontekstu te mogućnost započinjanja i održavanja recipročne komunikacije s drugima
d	društvena osviještenost, ponašanje koje nije u skladu s društvenim normama
e	sposobnost zamišljanja i odgovora na tuđe osjećaje, emocionalna stanja i stavove drugih
f	dijeljenje zajedničkih interesa s ostalima
Ponavljajući i nefleksibilni obrasci ponašanja, interesa ili aktivnosti koji su atipični za dob pojedinca i sociokulturološki kontekst (klaster B)	
a	nedostatak prilagodljivosti novim iskustvima i okolnostima udružen sa stresom, a kao posljedica trivijalnih promjena u poznatom okruženju ili kao odgovor na neočekivane događaje
b	rigidnost u određenim rutinama (npr. vremenska preciznost)
c	pretjerano pridržavanje pravila (npr. prilikom igranja društvenih igara)
d	pretjerani i postojani ritualizirani obrasci ponašanja koji ne služe vanjskoj svrsi
e	ponavljajući i stereotipni motorički pokreti posebice česti u djetinjstvu, kao što su pokreti cijelog tijela (npr. ljuljanje), atipičan hod (npr. hodanje na prstima), neuobičajeni pokreti ruku ili prstiju i držanje tijela
f	trajna zaokupljenost jednim ili više posebnih interesa, dijelova predmeta ili specifičnih vrsta podražaja (uključujući medije) ili neobično snažna vezanost za određene objekte
g	doživotna, pretjerana i trajna preosjetljivost ili smanjena osjetljivost na osjetilne podražaje ili neobičan interes za osjetilne podražaje, što može uključivati stvarne ili očekivane zvukove, svjetlost, teksture (osobito odjeće i hrane), mirise i okuse, toplinu, hladnoću ili bol
<ul style="list-style-type: none"> Početak simptoma smješten je u rano djetinjstvo ili se očituju kasnije kada socijalni zahtjevi premaše kapacitete pojedinca. Simptomi rezultiraju značajnim oštećenjem u osobnom, obiteljskom, društvenom, obrazovnom i profesionalnom životu ili drugim važnim područjima funkcioniranja. Neke pridružene smetnje: anksioznost, agresija, iritabilnost, poremećaj spavanja, poremećaji jedenja. 	

gdje s jedne strane utječu individualni čimbenici (protektivni ili rizični), dok s druge strane utječu okolišni čimbenici (protektivni ili rizični), koji se mogu podijeliti na čimbenike predispozicije, okidače, te čimbenike koji održavaju već postojeći poremećaj. U ovom je modelu važan razvoj ličnosti, odnosno adaptacija (vulnerabilnost spram otpornosti) u svojem biološkom i psihološkom smislu. Od individualnih čimbenika treba spomenuti genetske čimbenike i epigenetske čimbenike. Od okolišnih čimbenika mogu biti prisutni stresori, životni događaji, interpersonalni odnosi, obiteljski odnosi. Usporedimo li poremećaje iz autističnog spektra s drugim poremećajima u dječjoj psihijatriji, može se ustvrditi da kod ovih poremećaja prevladava organska etiopatogeneza, odnosno da dominiraju neurobiološke hipoteze. Dodatno, u prilog neurobiološke osnove ASP-a govori da djeca češće razvijaju epileptičke napadaje tipa *grand mal* (oko 25 % osoba s ASP-om),

češće su abnormalnosti u EEG-u (elektroencefalogram), somatske abnormalnosti te odstupanja u neurološkom statusu djeteta⁸. Simptomatologija ASP-a obično se javlja u ranom djetinjstvu, no karakteristični simptomi mogu postati izraženiji kasnije, kada društveni zahtjevi nadmaše sposobnosti pojedinca. Radi se o „značajnim oštećenjima“, što je potrebno diferencijalno-dijagnostički razlikovati jer i „normalne osobe“ mogu imati neke pojedine simptome klastera A i B, međutim one nisu „značajno oštećene“. Česte su i pridružene smetnje – npr. anksioznost, agresivnost, iritabilnost, hiperfagija, poremećaji spavanja koji predstavljaju velik praktični izazov⁸. Dodatno, u komorbiditetu se mogu naći i ostali poremećaji poput hiperkinetskog sindroma ili pak intelektualnih teškoća⁸. Pojedine osobe s ASP-om mogu adekvatno funkcionirati u mnogim životnim kontekstima, uz izniman napor, bez nužno izražene i jasne simptomatologije.

SPOZNAJE O GENETSKOM PROFILU POREMEĆAJA

Iako su se prvotni uzroci ASP-a pripisivali okolišnim faktorima, istraživanja posljednjih sedamdesetak godina pokazuju da je riječ o kompleksnoj genetskoj i epigenetskoj podlozi.

Danas prevladava mišljenje da je genska osnova važnija od prenatalnih i postnatalnih okolišnih rizičnih čimbenika. Podatci o stupnju podudarnosti ispoljavanja simptoma autističnog spektra kod blizanaca variraju, no općenito se slaže da je taj stupanj vrlo visok kod monozigotnih (jednojajčanih) blizanaca, prema nekim radovima čak i preko 90 %, dok je kod dizigotnih (dvojajčanih) blizanaca znatno niži (u rasponu od 53 do 67 %) ²⁰. Procjenjuje se da se nasljednost (heritabilnost) za ASP kreće između 50 i 90 %, što odražava snažnu genetsku osnovu, ali i ostavlja prostora za utjecaj okolišnih čimbenika ^{20, 21}. Poznato je da su pojedini genski poremećaji, poput sindroma fragilnog X-kromosoma, tuberozne skleroze i neurofibromatoze, povezani s ASP-om ⁸. Razvoj biotehnologije u genetskim istraživanjima, osobito na razini cijelog genoma, omogućio je istraživanje genetske podloge ASP-a, čime je odbačena mogućnost monogenske podloge poremećaja. Prema recentnoj literaturi, identificirano je oko osamstotinjak gena kandidata koji su potencijalno odgovorni za heterogenu kliničku sliku ASP-a, uz dodatne izmijenjene epigenetske mehanizme ²². Najveća pozornost posvećena je posljedičnim promjenama proteina koji sudjeluju u razvoju sinapsi, regulaciji transkripcije i formaciji kromatina ²³⁻²⁵. Od izrazite važnosti su i studije rizičnih čimbenika u kontekstu interakcije geni – okolina. Naglasak je na prenatalnim i perinatalnim komplikacijama, izloženosti toksinima, migracijama i dobi roditelja (starija dob oca). Talidomid i valproična kiselina uzeta u trudnoći povezuju se s nastankom ASP-a ^{26, 27}. Dodatno se, uz veliki oprez u interpretaciji rezultata, ispituje i uloga pojedinih protektivnih okolišnih čimbenika u nastanku ASP-a poput nutritivne vrijednosti prehrane tijekom trudnoće (npr. vitamin D, melatonin, željezo) ²⁶. Navedene složene promjene na razini genoma/epigenoma utječu na neurorazvoj što se očituje na neuroanatomskom, odnosno neurohistološkom nivou uz posljedičnu izmijenjenu funkcionalnu povezanost moždanih struktura.

KRITIČNI NEURORAZVOJNI PROCESI

Razvoj mozga satkan je od brojnih procesa koji se dijelom vremenski i prostorno preklapaju ²⁸, a pojedini su procesi najranjiviji tijekom najintenzivnijeg razvoja. Teško je izdvojiti koji je točno neurorazvojni proces „najodgovorniji“ za nastanak ASP-a s obzirom na to da su jedan o drugome vremenski i prostorno ovisni. Niz događaja – od proliferacije i migracije neurona, preko molekularne specifikacije neurona, nastanka i diferencijacije glija-stanica, rasta i urastanja aksona, sinaptogeneze, a zatim i potrebnog „orezivanja“ aksona, mijelinizacije i ostalih događanja, osjetljiv je na okolišne faktore. Pretpostavlja se kako je izuzetno važna kaskada od prenatalne abnormalne sinaptogeneze preko izmijenjenih neuralnih mreža do posljedične nemogućnosti pravilne postnatalne reorganizacije kortikalnih mreža – „two hit theory“ ²³. Navedena teorija ističe da „prvi udar“ predstavlja ranu abnormalnost u neuralnom razvoju, često povezanu s genetskim mutacijama ili poremećajima u formiranju sinaptičkih veza, zbog čega središnji živčani sustav postaje osjetljiviji na kasnije neurorazvojne događaje. Na ovu ranu disfunkciju nadovezuje se „drugi udar“, koji može uključivati neurorazvojne zahtjeve poput formiranja senzoričkih funkcija ili hormonskih promjena, obično u kritičnim razdobljima razvoja kao što su rana postnatalna faza ili adolescencija, koji se oslanjaju na neuroplastičnost ^{23, 29}. Slična hipoteza prije je predstavljena za razvoj shizofrenije, a ovaj model „dvostrukog udara“ služi kao značajan konceptualni okvir za razjašnjavanje interakcije genetskih, okolišnih i razvojnih čimbenika u nastanku i tijeku značajnih kliničkih entiteta poput shizofrenije i ASP-a ³⁰.

NEUROANATOMSKI SUPSTRAT FUNKCIONALNIH DEFICITA KARAKTERISTIČNIH ZA ASP

Diskrepancija različitih neuroanatomskih i neurohistoloških nalaza predstavlja velik izazov u definiranju patološke osnove ovog neurorazvojnog poremećaja. Unatoč raznolikoj kliničkoj slici i mnogobrojnim komorbiditetima, pronađene su određene neuroanatomske varijacije u osoba s ASP-om, izmijenjene u odnosu na zdravu popula-

ciju. Prve neuroanatomske varijacije pronađene u osoba s ASP-om odnosile su se na volumenske promjene malog mozga¹⁹, dok su kasnije studije govorile o promjeni broja Purkinjeovih stanica maloga mozga kao posljedici genetskih mutacija zaduženih za njihovu diferencijaciju³¹. Naknadno, studije u kojima su korištene metode funkcijske magnetske rezonancije (fMRI) potvrdile su važnost uloge malog mozga u apstraktnim elementima socijalnog života (npr. autobiografsko pam-

Najveći značaj ima klinički pristup pacijentu uz pažljivo prepoznavanje i liječenje poremećaja i komorbiditeta (klaster A i B te pridruženi poremećaji). Bez obzira na važnost bioloških čimbenika kod poremećaja ASP-a, psihosocijalne, multidisciplinarne metode liječenja od velike su važnosti (npr. biheviornalne, integrirane, edukativne itd.), uz dodatne psihofarmakološke terapije.

ćenje, mogućnost pretpostavljanja/anticipacije i hipotetskog razmišljanja)³², a samim time i moguću ulogu u ASP-u. Metaanaliza istraživanja³³ vezanih za morfološke promjene mozga (srednja dob ispitanika 17,06 godina) otkrivenih metodama magnetske rezonancije (MR) potvrđuju volumetrijske promjene u desnom temporalnom režnju velikog mozga. Konkretnije, u osoba s ASP-om potvrđen je smanjen volumen sive tvari parahipokampalne vijuge (*uncus*), *nucleus caudatus* i *globosa pallidusa* te putamena. Također, znanstvene studije govore u prilog poremećenom odnosu ekscitacije/inhibicije neurona u području amigdale³⁴, uz poremećenu dinamiku rasta amigdale (ubrzani rast s kasnijom normalizacijom, ili čak usporenim porastom volumena). Navedene strukture imaju važnu ulogu u epizodičkom pamćenju, odnosno emocionalnom kontekstu vlastitih i tuđih doživljaja događaja te posljedično u emocionalnoj inteligenciji, što se uklapa u kliničku sliku poremećaja, odnosno u simptomatologiju klastera A⁸. Dodatno, bitan je i razvoj frontalnog režnja velikog mozga, gdje je u odnosu na zdrave kontrole primijećen pretjerani rast frontalnog režnja u prve dvije godine života, koje su kasnije praćene normalizacijom ili čak usporenim razvojem volumena tog režnja u osoba s ASP-om, slič-

no kao i s amigdalom, uz smanjenu debljinu moždane kore navedenoga režnja^{35–37}. Složenost neuroanatomskih struktura i njihovih međusobnih funkcionalnih veza onemogućuje izoliranje deficita jedinstvene strukture ili moždane regije zaslužne za karakterističnu kliničku sliku ASP-a. Ipak, naglasak je opravdano stavljen na pojedine regije mozga zadužene za funkcije važne za razvoj socijalnih vještina (klaster A) poput lateralne okcipitotemporalne moždane kore (npr. dekodiranje neverbalnih znakova komunikacije) ili sustava zrcalnih neurona u donjoj frontalnoj moždanoj vijugi i donjem parijetalnom režnju, kao i sustavu za „rasuđivanje“ (engl. *mental state reasoning*; medijalna prefrontalna moždana kora i spoj temporoparijetalnog režnja)³⁸. Navedene regije pridonose spontanom razumijevanju tuđih misli, osjećaja i namjera, što se odnosi na sposobnost poznatu kao teorija uma. Iako osobe s ASP-om uglavnom mogu uspješno razumjeti mentalna stanja drugih u strukturiranim i jasno definiranim zadacima, primjena tog razumijevanja u svakodnevnim spontanijama situacijama za njih predstavlja izazov. Ove teškoće također utječu na njihove moralne prosudbe. Tvrdnje o manjku aktivacije fuziformne moždane vijuge kao odgovora na prikazivanje lica djelomično su opovrgnute *neuroimaging* studijama koje sugeriraju da je hipoaktivacija fuziformne moždane vijuge vjerojatnije objašnjena manjkavim afektivnim odgovorima, odnosno prepoznavanjem emocija na licu, što se povezuje s nemogućnošću održavanja pažnje na očima, čime se značajno otežava prepoznavanje emocija³⁹. Repetitivno ponašanje (klaster B) može se različito manifestirati i nije svojstveno samo ASP-u već se elementi repetitivnog ponašanja nalaze i u hiperkinetskom sindromu, ovisnostima i opsesivno-kompulzivnom poremećaju. S obzirom na različite kliničke manifestacije (motoričke stereotipije, impulzivnost, rigidnost, opsesije i kompulzije), smatra se kako ima i različitu neurobiološku podlogu. Repetitivno ponašanje u ASP-u najčešće se povezuje s promjenama u kortikostriatalnim krugovima, osobito u područjima bazalnih ganglija kao što su strijatum i *nucleus caudatus*. Iako postoje različiti rezultati u istraživanjima – s nekima koji bilježe povećane volumene ovih struktura, a drugima koji ne pronalaze

značajne promjene – opći je konsenzus da su odstupanja u strukturi i funkciji ovih regija usko povezana s izraženim repetitivnim simptomima kod ASP-a^{40,41}.

MIKROSTRUKTURALNE PROMJENE MOZGA

Makrostrukturalne promjene posljedica su promjena na mikrostrukturalnoj razini, odnosno posljedica histoloških promjena vidljivih na postmortalnim analizama moždanog tkiva. Većina istraživanja potvrđuje postojanje patoloških promjena u malom mozgu kod osoba s ASP-om. Najčešće spominjane histološke promjene odnose se na smanjen broj Purkinjeovih stanica, najvjerojatnije ne zbog smanjene produkcije, već zbog njihova nestanka kao posljedice neuroimunološkog odgovora na još uvijek nedovoljno definirane nepovoljne događaje poslije 32. tjedna trudnoće⁴². Dodatno, neuroimunološki odgovor u obliku upale i aktivacije neurogije smatra se važnim patofiziološkim mehanizmom u ASP-u^{43,44}, ne samo u malom mozgu već i u prednjem cingularnom dijelu te u srednjoj frontalnoj moždanoj vijugi. Također, promjene u vidu broja ili veličine neurona primijećene su u donjim olivarnim jezgrama moždanog debla koje usko komuniciraju sa strukturama maloga mozga po pitanju motorike i (motoričkog) učenja te u dubokim jezgrama maloga mozga, što svakako potvrđuje kako su promjene na razini maloga mozga i njegove komunikacije prema "višim" moždanim strukturama izrazito važan faktor u neuropatofizilogiji ASP-a⁴⁵. Dodatno, smanjen volumen i gustoća stanica primijećeni su u limbičkom sustavu, odnosno hipokampusu, entorinalnom korteksu te amigdali⁴⁶. Nastavno na nalaze dinamike volumena frontalnog režnja, studija rađena na postmortalnim mozgovima djece između 2. i 12. godine života govori u prilog povećanom broju neurona u prefrontalnom korteksu, posebice dorzolateralnom dijelu³⁶. Uravnoteženo djelovanje neurotransmitera smatra se ključem "homeostatskog" djelovanja normotipičnog središnjeg živčanog sustava. Pregled dosadašnjih istraživanja vezanih za neurotransmitske promjene u ASP-u potvrđuje različite disbalanse neurotransmitora u animalnim modelima i u osoba s ASP-om uvjetovane genetskim promjenama. Tako određene genetske promjene dovode do smanjenog

broja određenih receptora, npr. smanjena je mogućnost vezanja za serotoninske receptore (5TH1A i 5THT2A), smanjen je broj podjedinica nikotinskih receptora u parijetalnom i frontalnom korteksu ($\alpha 4\beta 2$ nAChR), smanjene su koncentracije dopamina u prefrontalnom korteksu⁴⁷, smanjena je koncentracija GABA-e u motoričkom, vizualnom, slušnom i somatosenzornom području moždane kore, smanjena je količina glutamata u striatumu. Sve navedeno pridonosi neurotransmitskoj neravnoteži. Važno je naglasiti kako je za sva ponašanja važna ravnoteža između svih neurotransmitora te kako su funkcije različitih neurotransmitora međusobno neodvojive. U ovom tekstu osvrnuli smo se na pojedine neurotransmitske funkcije važne za kliničku sliku u svjetlu dostupnih farmakoterapijskih izbora i mogućih terapijskih ciljeva. Dosadašnja istraživanja govore u prilog dopaminskoj (ali i serotoninskoj, noradrenalinskoj) disfunkciji uz naglašenu poremećenu ekscitatorno/inhibicijsku neravnotežu, primjerice GABA (engl. *gamma-aminobutyric acid*) – glutamat u djece s autizmom. Ova neurobiološka disfunkcija može objasniti određena ponašanja karakteristična za taj poremećaj, poput repetitivnog ponašanja, što pripada simptomatici klastera B (vjerojatno kao posljedica pokušaja emocionalne regulacije ili smanjenja anksioznosti preko dopaminskog puta „nagrade“), te pridruženih simptoma kao što su heteroagresija/autoagresija i iritabilnost. Neurobiološka podloga ovih simptoma uključuje kompleksnu interakciju serotonina, dopamina, GABA-e, a vjerojatno i noradrenalina, oksitocina i vazopresina^{47–53}. S obzirom na već naglašenu neurotransmitsku sinergiju, ne čudi kako su prema Agenciji za hranu i lijekove SAD-a (engl. *Food and Drug Administration*; FDA) risperidon i aripiprazol izbor u liječenju navedenoga. Naime, njihov receptorski profil uključuje značajno djelovanje i na dopaminski i na serotoninski (i noradrenalinski) sustav, uz manje nuspojave u odnosu na tipične antipsihotike, što im daje prednost i u odnosu na SIPP (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina)³⁸. Dodatno, zbog navedenoga su učinkoviti i benzodiazepini koji pojačavaju inhibicijsko djelovanje GABA-e na središnji živčani sustav te na taj način mogu djelovati na spavanje, anksioznost, iritabilnost i agresivno

ponašanje⁵⁴. Pregled novije svjetske literature ukazuje na potrebu za novim farmakološkim rješanjima po pitanju pridruženih simptoma – spominje se guanfacin (alfa-2a adrenergički agonist) u smanjivanju simptoma hiperaktivnosti, impulzivnosti, kao i boljoj regulaciji spavanja. Spominje se dodatno liječenje palmitoiletanolamidom (endogeni amid masne kiseline nalik endokanabinoidima sa širokim protuupalnim i neuroprotektivnim djelovanjem), N-acetilcisteinom (derivat aminokiseline cisteina koji ima protuupalno i antioksidativno djelovanje) i memantinom (parcijalni agonist NMDA podvrste glutamatnih receptora čija je funkcija važna za kognitivne funkcije) u kombinaciji s risperidonom za bolju kontrolu nepoželjnog ponašanja u osoba s ASP-om^{55–57}. Iako ne postoji farmakološka terapija za potpunu eliminaciju osnovnih (*core*) simptoma, u literaturi se na manjim skupinama ispitanika spominje pozitivan učinak dodatne terapije atomoksetinom (selektivni inhibitor ponovne pohrane noradrenalina) za poboljšanje na planu socijalne komunikacije ili pak bumetanidom (inhibira natrij-kalij-klorid kotransportera NKCC1 u mozgu, što posljedično smanjuje ekscitatornu funkciju GABA-e koja je fiziološki prisutna u određenim razvojnim fazama), što rezultira smanjenjem težine kliničke slike/simptoma ASP-a na procjenskim ljestvicama poput CARS® (*Childhood Autism Rating Scale*)^{58, 59}.

ZAKLJUČAK

ASP predstavlja neurorazvojni poremećaj s heterogenom kliničkom slikom te dosad još nerazjašnjenom etiopatogenezom. Dosadašnji i budući znanstveni naponi usmjereni su na razumijevanje genetske i epigenetske podloge uz potencijalni pronalazak specifičnih biomarkera putem neinvazivnih metoda poput MR-a. S jedne strane zasigurno utječu individualni čimbenici (protektivni ili rizični), a s druge strane utječu okolišni čimbenici (protektivni ili rizični) – podijeljeni na čimbenike predispozicije, okidače te čimbenike koji održavaju već postojeći poremećaj. Najveći značaj i dalje ima klinički pristup pacijentu uz pažljivo prepoznavanje i liječenje poremećaja i komorbiditeta (klaster A i B te pridruženi poremećaji). Bez obzira na važnost bioloških čimbenika kod poremećaja ASP-a, psi-

hosocijalne, multidisciplinarne metode liječenja od velike su važnosti (npr. bihevioralne, integrirane, edukativne itd.), uz dodatne psihofarmakološke terapije. Slično kao i kod drugih poremećaja u dječjoj i adolescentskoj psihijatriji, prvi su izbor liječenja psihosocijalne terapije. Ovaj članak na sažet i pregledan način prikazuje opsežnu i raznovrsnu literaturu o ASP-u, što je osobito važno u kontekstu ekspanzije rasta broja istraživanja i sve veće kompleksnosti interdisciplinarnih spoznaja o ovom poremećaju, te omogućuje brzo i jasno razumijevanje trenutnog stanja znanja, ključnih nalaza i aktualnih trendova u području ASP-a.

Zahvala

Zahvaljujemo se prof. dr. sc. Begovcu i prof. dr. sc. Mihaljević-Peleš na stručnom vođenju i savjetovanju pri pisanju ovog rada.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington: American psychiatric association; 2013.
2. Evans B. How autism became autism: The radical transformation of a central concept of child development in Britain. *Hist Hum Sci* 2013;26:3–31.
3. Chiarotti F, Venerosi A. Epidemiology of Autism Spectrum Disorders: A Review of Worldwide Prevalence Estimates Since 2014. *Brain Sci* 2020;10:274.
4. Salari N, Rasoulpoor S, Rasoulpoor S, Shohaimi S, Jafarpour S, Abdoli N et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr* 2022;48:112.
5. Santomauro DF, Erskine HE, Mantilla Herrera AM, Miller PA, Shadid J, Hagins H et al. The global epidemiology and health burden of the autism spectrum: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Psychiatry* 2025;12:111–21.
6. WHO. International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11) [Internet]. 2019. Available from: <https://icd.who.int/browse11>. Licensed under Creative Commons Attribution-NoDerivatives 3.0 IGO licence (CC BY-ND 3.0 IGO).
7. Begovac I. Autistični sindromi i Rettov sindrom. In: Dječja i adolescentna psihijatrija. 1st ed. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2021. p. 551–62.
8. Begovac I, Santrić L. Autistični spektar poremećaja. In: Dječja i adolescentna psihijatrija. 1st ed. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2021. p. 533–50.
9. Klopfer F, Testa R, Pantelis C, Skafidas E. A cluster analysis exploration of autism spectrum disorder subgroups in children without intellectual disability. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2017;36:66–78.

10. Begovac I, Santrčić L, Broz Frajtag J. Poremećaji govora, jezika i komunikacije. In: Dječja i adolescentna psihijatrija. 1st ed. Zagreb: University of Zagreb, School of Medicine; 2021. p. 563–83.
11. Duvall L, May KE, Waltz A, Kana RK. The neurobiological map of theory of mind and pragmatic communication in autism. *Soc Neurosci* 2023;18:191–204.
12. Baron-Cohen S. Theory of mind and autism: A review. *International Review of Research in Mental Retardation* 2000;23:169–84.
13. Baron-Cohen S. The theory of mind deficit in autism: How specific is it? *British J of Dev Psycho* 1991;9:301–14.
14. Ozonoff S, Cohen D, Volkmar F. Casual mechanisms of autism: Unifying perspectives from an information-processing framework. In: *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. New York: John Wiley; 1997. p. 868–79.
15. Pennington BF, Ozonoff S. Executive Functions and Developmental Psychopathology. *JCPP* 1996;37:51–87.
16. Frith U. Autism: Explaining the enigma. 2nd ed. Blackwell Publishing; 2003.
17. Herringshaw AJ, Kumar SL, Rody KN, Kana RK. Neural Correlates of Social Perception in Children with Autism: Local versus Global Preferences. *Neuroscience* 2018; 395:49–59.
18. Manjaly ZM, Bruning N, Neufang S, Stephan KE, Brieber S, Marshall JC et al. Neurophysiological correlates of relatively enhanced local visual search in autistic adolescents. *NeuroImage* 2007;35:283–91.
19. Demetriou EA, DeMayo MM, Guastella AJ. Executive Function in Autism Spectrum Disorder: History, Theoretical Models, Empirical Findings, and Potential as an Endophenotype. *Front Psychiatry* 2019;10:753.
20. Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *JCPP* 2016;57:585–95.
21. Xie S, Karlsson H, Dalman C, Widman L, Rai D, Gardner RM et al. The Familial Risk of Autism Spectrum Disorder with and without Intellectual Disability. *Autism Res* 2020;13:2242–50.
22. Genovese A, Butler MG. The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations. *Genes* 2023;14:677.
23. Carroll L, Braeutigam S, Dawes JM, Krsnik Z, Kostovic I, Coutinho E et al. Autism Spectrum Disorders: Multiple Routes to, and Multiple Consequences of, Abnormal Synaptic Function and Connectivity. *Neuroscientist* 2021;27:10–29.
24. Lamanna J, Meldolesi J. Autism Spectrum Disorder: Brain Areas Involved, Neurobiological Mechanisms, Diagnoses and Therapies. *IJMS* 2024;25:2423.
25. Rylaarsdam L, Guemez-Gamboa A. Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder. *Front Cell Neurosci* 2019;13:385.
26. Emberti Gialloreti L, Mazzone L, Benvenuto A, Fasano A, Garcia Alcon A, Kraneveld A, et al. Risk and Protective Environmental Factors Associated with Autism Spectrum Disorder: Evidence-Based Principles and Recommendations. *JCM* 2019;8:217.
27. Keil-Stietz K, Lein PJ. Gene × environment interactions in autism spectrum disorders. *Current Topics in Developmental Biology*. 2023;152:221–84.
28. Kostović I, Katušić A, Kostović Srzentić M. Linking histology and neurological development of the fetal and infant brain. In: *Factors Affecting Neurodevelopment* [Internet]. Elsevier; 2021 [cited 2025 Feb 11]. p. 213–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128179864000195>
29. Picci G, Scherf KS. A Two-Hit Model of Autism: Adolescence as the Second Hit. *Clin Psychol Sci* 2015;3:349–71.
30. Maynard TM, Sikich L, Lieberman JA, LaMantia AS. Neural Development, Cell-Cell Signaling, and the “Two-Hit” Hypothesis of Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2001;27:457–76.
31. Coolen M, Altin N, Rajamani K, Pereira E, Siquier-Pernet K, Puig Lombardi E et al. Recessive PRDM13 mutations cause fatal perinatal brainstem dysfunction with cerebellar hypoplasia and disrupt Purkinje cell differentiation. *Am J Hum Genet* 2022;109:909–27.
32. Van Overwalle F, De Coninck S, Heleven E, Perrotta G, Taib NOB, Manto M et al. The role of the cerebellum in reconstructing social action sequences: a pilot study. *Soc cogn affect neurosci* 2019;14:549–58.
33. Del Casale A, Ferracuti S, Alcibiade A, Simone S, Modesti MN, Pompili M. Neuroanatomical correlates of autism spectrum disorders: A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging (MRI) studies. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2022;325:111516.
34. Rubenstein JLR, Merzenich MM. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes Brain Behav* 2003;2:255–67.
35. Carper RA, Courchesne E. Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biol Psychiatry* 2005;57: 126–33.
36. Courchesne E, Mouton PR, Calhoun ME, Semendeferi K, Ahrens-Barbeau C, Hallet MJ, et al. Neuron Number and Size in Prefrontal Cortex of Children With Autism. *JAMA* 2011;306:2001.
37. Zielinski BA, Prigge MBD, Nielsen JA, Froehlich AL, Abildskov TJ, Anderson JS et al. Longitudinal changes in cortical thickness in autism and typical development. *Brain*. 2014;137:1799–812.
38. Volkmar F, Van Schalkwyk G, Van Der Wyk B. Autism Spectrum Disorder. In: *Lewis’s Child and Adolescent Psychiatry*. 4th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 422–33.
39. Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, Chabris CF, Clark J, Steele S, et al. Activation of the fusiform gyrus when individuals with autism spectrum disorder view faces. *NeuroImage* 2004;22:1141–50.
40. Langen M, Durston S, Kas MJH, Van Engeland H, Staal WG. The neurobiology of repetitive behavior: ...and men. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:356–65.
41. Keller R, Costa T, Imperiale D, Bianco A, Rondini E, Hassiotis A, et al. Stereotypies in the Autism Spectrum Disorder: Can We Rely on an Ethological Model? *Brain Sci* 2021;11:762.
42. Blatt GJ. The Neuropathology of Autism. *Scientifica* 2012;2012:1–16.
43. Pardo CA, Vargas DL, Zimmerman AW. Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:485–95.
44. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol* 2005;57: 67–81.

45. Skoyles JR. Is autism due to cerebral–cerebellum disconnection? *Medical Hypotheses* 2002;58:332–6.
46. Kemper TL, Bauman M. Neuropathology of Infantile Autism: *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:645–52.
47. Marotta R, Risoleo MC, Messina G, Parisi L, Carotenuto M, Vetri L et al. The Neurochemistry of Autism. *Brain Sciences* 2020;10:163.
48. Beversdorf DQ. The Role of the Noradrenergic System in Autism Spectrum Disorders, Implications for Treatment. *Semin Pediatr Neurol* 2020;35:100834.
49. Ernst M, Zametkin A, Matochik J, Pascualvaca D, Cohen R. Low medial prefrontal dopaminergic activity in autistic children. *The Lancet* 1997;350(9078):638.
50. Kim H, Lim CS, Kaang BK. Neuronal mechanisms and circuits underlying repetitive behaviors in mouse models of autism spectrum disorder. *Behav Brain Funct* 2016;12:3.
51. Martin H, Choi JE, Rodrigues AR, Eshel N. Review: Dopamine, Serotonin, and the Translational Neuroscience of Aggression in Autism Spectrum Disorder. *JAACAP Open*. 2024;S2949732924000188.
52. Sun J, Yuan Y, Wu X, Liu A, Wang J, Yang S et al. Excitatory SST neurons in the medial paralemniscal nucleus control repetitive self-grooming and encode reward. *Neuron* 2022;110:3356–3373.e8.
53. Zhang Y, Roy DS, Feng G. Finding pleasure in repetitive behaviors. *Neuron* 2022;110:3225–7.
54. Naguy A, Pridmore S, Alamiri B. Benzodiazepines in autism spectrum disorder— *wise or otherwise?* *CNS Spectr* 2022;27:552–552.
55. Aboul-Fotouh S, Zohny SM, Elnahas EM, Habib MZ, Hassan GAm. Can memantine treat autism? Answers from preclinical and clinical studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2025;169:106019.
56. Clayton P, Hill M, Bogoda N, Subah S, Venkatesh R. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. *IJMS* 2021;22:5305.
57. Liu Y, Yang Z, Du Y, Shi S, Cheng Y. Antioxidant interventions in autism spectrum disorders: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2022;113:110476.
58. Maniram J, Karrim SB, Oosthuizen F, Wiafe E. Pharmacological Management of Core Symptoms and Comorbidities of Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents: A Systematic Review. *NDT* 2022;Volume 18:1629–44.
59. Manter MA, Birtwell KB, Bath J, Friedman NDB, Keary CJ, Neumeyer AM et al. Pharmacological treatment in autism: a proposal for guidelines on common co-occurring psychiatric symptoms. *BMC Med* 2025;23:11.