

ZNACZENIE NEURONAUKI DLA ZROZUMIENIA PROBLEMÓW I POPRAWY FUNKCJONOWANIA DZIECI Z ZABURZENIAMI NEURORÓZWOJOWYMI

Aneta R. Borkowska

Instytut Psychologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie
Institute of Psychology, Maria Curie-Skłodowska University in Lublin

THE IMPORTANCE OF NEUROSCIENCE TO UNDERSTANDING
THE PROBLEMS AND IMPROVING THE FUNCTIONING
OF CHILDREN WITH NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS

Summary. The intensive development of research and knowledge in the field of neuroscience is a great help and opens new possibilities for a better understanding of the problems of children with neurodevelopmental disorders. This article presents a few examples of developmental problems with various mechanisms that, thanks to the research results obtained in recent years, are much better understood, and the children affected receive significantly better therapy. The article discusses intestinal microbiota research in autism, genistein therapy in mucopolysaccharidosis and functional resonance diagnostics in dysorthography forming the basis for the creation of effective spelling training. The idea of the Research Domain Criteria (RDoC) also indicates the basic importance of neurobiological research in clinical diagnostics.

Key words: neuroscience, RDoC, neurodevelopmental disorders

Wprowadzenie

Intensywny rozwój badań, a zatem i poszerzanie wiedzy w obszarze neuro nauk, stanowi ogromną pomoc i otwiera nowe możliwości lepszego zrozumienia problemów funkcjonowania dzieci z zaburzeniami neurorozwojowymi (Grzegorzewska, Pisula, Borkowska, 2016), a to z kolei daje szanse na bardziej efektywne oddziaływania terapeutyczne. Niniejszy artykuł pokazuje kilka przykładów problemów rozwojowych o różnych mechanizmach, które dzięki uzyskanym w ostatnich latach wynikom badań są znacznie lepiej rozumiane, a dzieci nimi dotknięte otrzymują istotnie lepszą terapię. Wzrastająca skuteczność oddziaływań terapeutycznych

Adres do korespondencji: Aneta R. Borkowska, e-mail, aneta.borkowska@poczta.umcs.lublin.pl

i wspomagających rozwój w dużej mierze warunkowana jest odpowiednio dobranymi do mechanizmów patogennych sposobami pracy.

Aktualnie obowiązująca diagnostyka w zaburzeniach neurorozwojowych opierająca się na objawach kryterialnych, zarówno DSM, jak i ICD, nie spełnia oczekiwań ani badaczy, ani praktyków. Z jednej strony, w wielu przypadkach, dzieci z zaburzeniami neurorozwojowymi wykazują symptomatologię znacznie odbiegającą od wskazywanej w klasyfikacjach chorób, ukazując obraz kliniczny z zakresu wielu zaburzeń, co uniemożliwia postawienie jednoznacznego rozpoznania. Z drugiej strony grupy kliniczne wyodrębnione w sposób kryterialny okazują się wewnątrznie bardzo zróżnicowane.

Podjęcie diagnostyczne zgodne z modelem *Research Domain Criteria* (RDoC)

Propozycją uzupełniającą objawowe podejście do diagnozy formalnej o dane neurobiologiczne, pomagające w zrozumieniu mechanizmów zaburzeń, jest idea *the Research Domain Criteria* (RDoC). RDoC zostało opracowane i zaprezentowane w 2008 roku przez *the US National Institute of Mental Health* (Cuthbert, 2014). W Planie Strategicznym NIMH wyeksponowany został następujący cel: „Stworzyć i rozwinąć, dla celów badawczych, nowe sposoby klasyfikacji zaburzeń psychicznych bazujące na obserwowanych zachowaniach oraz miarach neurobiologicznych” (<https://www.nimh.nih.gov/>). W tak ukazanym celu widać zasadnicze znaczenie, jakie przypisuje się gromadzonym, w systematycznie prowadzonych badaniach, danym neurobiologicznym. RDoC dostarcza ram do podejmowania badań w kontekście fundamentalnych, opierających się na sieciach, wymiarów zachowania, które „przecinają” tradycyjne kategorie diagnostyczne. Tak skonstruowane ramy mają sprzyjać badaniom legalizującym wymiary zdefiniowane przez neurobiologię i miary zachowania, które mogą zmodyfikować przyszłe systemy diagnostyczne. Oczywiście aktualna propozycja jest dopiero wstępną wersją i nie stanowi kompletnego systemu. Jednak odzwierciedla postępy w genetyce i innych obszarach *neuroscience* oraz w badaniach zachowania, stwarzając podstawy do precyzyjnej diagnozy i terapii zaburzeń psychicznych (<https://www.nimh.nih.gov/>).

Model diagnozy, zgodnie z ideą RDoC, opisać można jako wypełnianie macierzy danych, gdzie oprócz symptomatologii zasadniczą rolę odgrywają dane pochodzące z badań z obszaru *neuroscience*. Macierz zbudowana z kolumn i wierszy obejmuje następujące poziomy analizy widoczne w kolumnach: genetyczny, molekularny, komórkowy, sieciowy, fizjologiczny i poziom zachowania, także samoopisowego. Kluczowym elementem analizy jest poziom sieciowy (umiejscowiony w centralnym miejscu macierzy, w środkowej kolumnie). Po lewej stronie kolumny sieciowej znajdują się trzy kolumny odnoszące się do elementów, które budują sieci, zatem jest to czynnik genetyczny, elementy molekularne i komórkowe. Po prawej

natomiast znajdują się kolumny z danymi stanowiącymi efekt działania sieci neuronalnych, czyli zachowania, odpowiedzi fizjologiczne, odpowiedzi werbalne, a także dane będące wynikiem badań psychologicznych i neuropsychologicznych (<https://www.nimh.nih.gov/>).

Na każdym z wyróżnionych poziomów/wierszy analizowane są domeny psychologiczne: system emocji pozytywnych, w tym systemy motywacyjne, system emocji negatywnych, systemy kognitywne w postaci uwagi, percepcji, pamięci operacyjnej, pamięci deklaratywnej, zachowań językowych i kontroli poznawczej (wysiłku), system poznania społecznego, w tym przywiązania, komunikacji społecznej, percepcji i rozumienia siebie oraz percepcji i rozumienia innych, a także systemy pobudzenia/modulacji obejmujące wzbudzenie, rytmy biologiczne i sen/czułość. Jak wynika z powyższej charakterystyki, w ujęciu RDoC, formalne rozpoznania tracą swoje znaczenie na rzecz wyjaśnienia możliwych powiązań pomiędzy czynnikami neurobiologicznymi i efektami ich oddziaływań, widocznymi w sposobie zachowania dziecka (<https://www.nimh.nih.gov/>).

Ten sposób podejścia diagnostycznego pomaga w wyjaśnieniu wspomnianej wcześniej, często obserwowanej heterogeniczności w ramach grup klinicznych z takim samym rozpoznaniem.

Autyzm

Pierwszym przykładem zaburzenia, w przypadku którego analiza danych z badań neurobiologicznych z perspektywy RDoC pozwala na lepsze zrozumienie owego fenomenu i na adekwatne do potrzeb dzieci ustalenie metod oddziaływań terapeutycznych, jest autyzm.

Zaburzenia ze spectrum autyzmu to klaster problemów neurorozwojowych, związanych głównie z deficytami w komunikacji społecznej, interakcjach społecznych oraz charakteryzujących się powtarzalnymi, ograniczonymi zachowaniami (Grzegorzewska, Pisula, Borkowska, 2016). Pomimo zakładanej spójności w obrazie klinicznym dzieci z rozpoznaniem ASD, wyjaśnienia mechanizmów biologicznych autyzmu nie są wciąż wystarczające i wymagają następnych badań (Grzegorzewska, Pisula, Borkowska, 2016; Pua, Bowden, Seal, 2017; Vuong, Hsiao, 2017). Dotychczas zgromadzone dane świadczące na rzecz odmienności struktury mózgu i jego funkcji u dzieci z ASD, w porównaniu z typowo rozwijającymi się (neurotypowymi), wydają się niespójne lub niekompatybilne i z pewnością niewystarczające do tego, aby definitywnie ustalić neuromarkery dla tego zaburzenia (np. uzyskiwane w badaniach neuroobrazowych) (Pua, Bowden, Seal, 2017).

Opisywane w literaturze zmiany mózgowo u osób z diagnozą formalną autyzmu są na tyle zróżnicowane, że wyniki utrudniają wiarygodną identyfikację natury i formy zmian zarówno w morfometrii strukturalnej istoty szarej, jak i wewnętrznych sieci funkcjonalnych (Pua, Bowden, Seal, 2017).

Wyniki badań dzieci z ASD, w porównaniu z tzw. neurotypowymi, sugerują m.in. zwiększoną objętość kory przedczołowej, zwiększoną objętość całego mózgowia (Stanfield i in., 2008; Sacco, Gabriele, Persico, 2015), nieprawidłowy wzorzec połączenia kory mózgowej (Wallace i in., 2015), zaburzoną aktywność synaptyczną w korze przedczołowej i mózdzku, odmienną aktywację ciała migdałowatego i odmienną aktywność sieci ważnych dla realizacji funkcji językowych (Vuong, Hsiao, 2017). Stwierdzano także istotną redukcję objętości istoty szarej, zwiększenie objętości istoty białej zwłaszcza w sieciach czołowo-prążkowiowych, czołowo-potylicznych i ciemieniowych (Radua i in., 2011; Via i in., 2011), zmniejszenie istoty szarej w brzusznych i górnych okolicach skroniowych (McAlonan i in., 2005), a także redukcję istoty białej w mózdzku i lewej torebce wewnętrznej (Stanfield i in., 2008). Szczególnie znaczenie przypisuje się odmiennościom anatomicznym w połączeniach limbiczno-prążkowiowych włączonych w systemy funkcjonalne tzw. mózgu społecznego (McAlonan i in., 2005).

Oprócz objawów kryterialnych, typowych dla rozpoznania autyzmu, u dzieci notuje się wiele innych współwystępujących problemów, takich jak padaczka, zaburzenia lękowe, problemy ze snem, zakłócenia metaboliczne czy zaburzenia sensoryczne, które mogą odzwierciedlać bardziej zgeneralizowane zaburzenia wzbudzenia i pobudliwości korowej (Accardo, Malow, 2015; Nelson, Valakh, 2015) lub nadaktywność połączeń wzgórza z korą przedczołową, czuciową i ruchową oraz skroniową (Woodward i in., 2017).

Czynnikami leżącymi u podstaw wskazanej powyżej heterogeniczności neuroanatomii, zróżnicowania funkcjonalnego i symptomatologii klinicznej w ASD mogą być złożone interakcje pomiędzy czynnikami genetycznymi, innymi biologicznymi i środowiskowymi, działającymi na rozwijający się ośrodkowy układ nerwowy dziecka, we wszystkich trzech okresach: prenatalnym, okołoporodowym i postnatalnym (Elsabbagh, Johnson, 2016; Modabbernia, Velthorst, Reichenberg, 2017).

Ocenia się, że mutacje *de novo*, wspólne warianty i znane polimorfizmy genów zidentyfikowane u osób z ASD wyjaśniają razem około 50% przypadków. Dlatego wielu badaczy sugeruje prawdopodobieństwo dodatkowego oddziaływania środowiskowych czynników ryzyka i współwystępujących innych chorób, co może mieć istotne znaczenie i wpływ na kształtowanie się kluczowych objawów neurobehavioralnych ASD (Gaugler i in., 2014).

Jednym ze współwystępujących problemów somatycznych są dysregulacje immunologiczne i jelitowe (Vuong, Hsiao, 2017). W grupie osób z ASD zidentyfikowano, specyficzne dla tego zaburzenia, mutacje genów warunkujące pewne cechy układu immunologicznego (Hsiao, 2013; Estes, McAllister, 2015). Wiele badań wykazało także częstsze występowanie zaburzeń jelitowych i chorób układu pokarmowego u osób z ASD w porównaniu z osobami z grup kontrolnych (Buie i in., 2010; Emanuele i in., 2010; Adams i in., 2011; Williams i in., 2011; Chaidez, Hansen, Hertz-Picciotto, 2014).

Jednym z aspektów dysfunkcji układu pokarmowego w ASD, przyciągających uwagę badaczy ze względu na znaczenie mikrobioty dla jakości aktywności tzw. osi mózg-jelita, jest jakość flory bakteryjnej w jelitach. Badania te prowadzone są zarówno na modelach zwierzęcych, jak i z udziałem osób z klinicznym rozpoznaniem ASD.

Znaczenie mikrobioty jelitowej – model zwierzęcy

Obserwacje rozwoju zwierząt pozbawionych kolonizacji makrobiotycznej wskazują, że brak ten skutkuje odmiennością ich złożonych zachowań (Desbonnet i in., 2014; Arentsen i in., 2015). U zwierząt tych stwierdza się deficyty komunikacji społecznej i obecność stereotypowych zachowań, a także podwyższony poziom lęku, napady padaczkowe i nadaktywność ruchową (zwierzęcy model ASD) (Crumeyrolle-Arias i in., 2014; Accardo, Malow, 2015).

Myszy bez mikrobioty w jelitach wykazywały obniżoną potrzebę kontaktów społecznych, większe zainteresowanie obiektami nieożywionymi niż innymi myszami oraz obniżoną tendencję do poznawania nowych, nieznanymi dotąd osobników, w porównaniu z już znanymi. Zjawisko to występowało głównie u osobników męskich (Crumeyrolle-Arias i in., 2014; Desbonnet i in., 2014; Arentsen i in., 2015). Po kolonizacji jelit myszy florą bakteryjną myszy dzikich następowała istotna poprawa zachowań społecznych (Clarke i in., 2013). Sugeruje to możliwość modyfikacji złożonych zachowań zwierząt przez mikrobiotę jelitową (Vuong, Hsiao, 2017).

W badaniach poświęconych poszukiwaniom naturalnych przyczyn zaburzeń mikroflory w jelitach myszy wykazano, że potomstwo matek karmionych dietą wysokotłuszczową, i w związku z tym otyłych, ma zmienioną florę bakteryjną. Zachowania społeczne w tej grupie myszy charakteryzował brak zainteresowania innymi osobnikami i słabe reakcje na inicjowane kontakty ze strony innych myszy. Objawy dysfunkcji społecznych autorzy wiązali z, obserwowaną u tych myszy, zaburzoną aktywnością mezolimbicznego systemu nagrody. Przeniesienie mikrobioty myszy z grupy kontrolnej i zasiedlenie nią potomstwa matek otyłych spowodowało pełną korektę zaburzonego, patologicznego zachowania. Autorzy podkreślają, że uzyskany wynik potwierdza kluczową rolę jelitowego mikrobiomu w regulacji społecznego zachowania myszy. W przytoczonej pracy uzyskano także dane wskazujące na możliwość leczenia jelit bakterią *Lactobacillus reuteri*, efektywnie odbudowującą społeczne zachowania zwierząt. Dodatkowy skutek leczenia mikrobiomu był widoczny w poprawie podwzgórzowego poziomu oksytocyny i prawidłowej aktywacji neuronów w brzuszonym polu nakrywki, które to parametry pierwotnie istotnie różniły potomstwo matek otyłych i myszy z prawidłową wagą. Stwierdzone rezultaty mogą stanowić pewną nadzieję na skuteczne leczenie zaburzeń zachowania społecznego u ludzi odpowiednimi probiotykami (Buffington i in., 2016).

Oprócz społecznych interakcji manipulacja mikrobiomem za pomocą probiotyków może modulować zachowania komunikacyjne i redukować zachowania powtarzalne u myszy. Uzyskano poprawę częstości i jakości wokalizacji ultrasonicznych

u dorosłych szczurów oraz zmniejszenie liczby stereotypowych zachowań zagrożenia, obecnych u osobników z objawami zwierzęcego ASD (Hsiao, 2013).

Mikrobiom moduluje również zachowania lękowe u myszy. Myszy pozbawione flory wykazują wzrost aktywności lokomocyjnej i obniżenie zachowań lękowych w wielu zadaniach, np. eksploracji przestrzeni, labiryntach czy teście wchodzenia i schodzenia z platformy (Neufeld i in., 2011; Desbonnet i in., 2015).

Jakość flory bakteryjnej w jelitach może mieć znaczenie dla ekspresji genów i regulacji procesów neurofizjologicznych. Przykładowo, u pozbawionych mikrobioty myszy stwierdzano odmienną ekspresję genów w ciele migdałowatym, co skutkowało zakłóceniami podstawowej aktywności neuronalnej w tej strukturze mózgu (Stilling i in., 2015). Zwierzęta pozbawione flory bakteryjnej wykazywały zmienioną ekspresję genów ważnych dla metabolizmu hormonów steroidowych i transmisji neuronalnej w korze czołowej, prążkowie, ciele migdałowatym i hipokampie (Stilling i in., 2015). Pozbawienie mikrobiomu okazało się istotne dla poziomu czynnika troficznego BDNF i białek synaptycznych (Neufeld i in., 2011; Clarke i in., 2013; Stilling i in., 2015). Obserwowano również różnice funkcjonalne w drogach serotonergicznym, dopaminergicznym i glutaminergicznym (Clarke i in., 2013) oraz nadmierną pobudliwość osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, co skutkowało podwyższonym poziomem kortykoliberyny i hormonu adrenokortykotropowego w odpowiedzi na stres (Sudo i in., 2004). Odmiennie przebiegała także neurogeneza w hipokampie (Ogbonnaya i in., 2015).

Wiele z tych efektów okazało się odwracalnych po przeprowadzeniu kolonizacji konwencjonalną mikrobiotą, a nawet specyficznymi bakteriami. Potwierdza to dynamiczną interakcję pomiędzy mikrobiotą jelit a mózgiem (aktywność osi mózgu-jelita) (Clarke i in., 2013).

Znaczenie mikrobioty jelitowej – badania z udziałem dzieci z ASD

Stwierdza się różnice w mikrobiocie jelit osób z ASD, w porównaniu z dziećmi typowo rozwijającymi się. Profilowanie bakteryjne kału wskazuje na wyższą obfitość bakterii z rodzaju *Clostridium* u pacjentów z ASD (Finegold i in., 2002). Wykazuje się także obniżenie proporcji *Bacteroidetes/Firmicutes* i wzrost rodzaju *Lactobacillus* i *Desulfovibrio*, co korelowało z nasileniem symptomów zaburzenia (Parracho i in., 2005; Tomova i in., 2015).

U osób z ASD stwierdzono także obniżenie poziomu bakterii kluczowych dla trawienia i fermentacji, takich jak *Prevotella*, *Coprococcus* i *Veilonellaceae* (Williams i in., 2011; Kang i in., 2013). Z drugiej strony wykazano podwyższenie objętości bakterii *Sutterella*, odpowiadających za procesy regulacji metabolizmu śluzu i integracji nabłonka jelitowego (Wang i in., 2013). Przytoczone dane świadczą o odmiennej florze bakteryjnej w jelitach osób z ASD, w porównaniu z osobami bez zaburzenia, jednakże niemożliwe jest określenie jednego, typowego wzoru tych dysfunkcji (Vuong, Hsiao, 2017).

Badania kliniczne nad możliwościami poprawy zachowań dzieci z ASD poprzez modyfikację mikrobioty pozwalają na nakreślenie pewnych perspektyw. Leczenie wankomycyną dzieci z ASD wykazało, iż nastąpiła poprawa ich funkcjonowania w trakcie podawania antybiotyku, natomiast zaprzestanie leczenia, stan pogarszało (Sandler i in., 2000). Opisywano także pozytywne działanie antybiotyków cyklo-seryny i minocykliny na objawy ASD (Wellmann, Varlinskaya, Mooney, 2014; Kumar, Sharma, 2016).

Zatem odmiennność mechanizmów biologicznych i neurobiologicznych, jednych wynikających z bezpośrednich dysfunkcji układu nerwowego i innych wynikających z dysfunkcji jelitowych, powodować może różne wymagania terapeutyczne dzieci z objawami klinicznymi autyzmu. Typowa terapia dla dzieci autystycznych, która jest z powodzeniem stosowana u dzieci ze zmianami mózgowymi, nie musi być efektywna u dzieci ze zmianami jelitowymi. W przypadku tych ostatnich leczenie medyczne może znacząco poprawić funkcjonowanie dziecka. Oczywiście pozostaje otwarte pytanie o stosowanie pojęcia „autyzm” wobec dzieci z zaburzeniami jelitowymi. Jednak jeśli zastosowany zostanie paradygmat RDoC, pytanie takie przestaje być aktualne. Interesujące bowiem jest jedynie opisywanie określonych objawów, zachowań w kontekście wywołujących je czynników biologicznych, w tym przypadku czynników fizjologicznych i molekularnych.

Mukopolisacharydozy

Drugą grupą problemów rozwojowych, w których wyniki badań z obszaru *neuroscience* pozwalają na poprawę efektywności terapii, są mukopolisacharydozy. Wyniki badań neurochemicznych, zgodnie z modelem RDoC, znajdujących swoje miejsce w obszarze molekularnym i komórkowym, pozwoliły nie tylko na wyjaśnienie mechanizmów, ale stworzyły także możliwości leczenia i wynikającej z nich poprawy stanu funkcji poznawczych dzieci chorych na mukopolisacharydozy.

Mukopolisacharydozy (MPS) to grupa chorób metabolicznych, lizosomalnych spichrzeniowych (Piotrowska i in., 2008; Moskot i in., 2016). Wywołane są mutacjami genów powodujących kodowanie enzymów odpowiedzialnych za degradację glikozoaminoglikanów (GAG) w lizosomach, co prowadzi do ich akumulacji. Dostarczanie enzymów nie jest skuteczne w leczeniu skutków neurologicznych ze względu na fakt, że enzymy nie przekraczają bariery krew-mózg. Kumulacja w komórkach organizmu pacjentów z MPS powoduje uszkodzenie dotkniętych kumulacją tkanek. Dotyczy to serca, układu oddechowego, kości czy stawów. Większość glikozoaminoglikanów ma także komponentę neurodegeneracyjną, zatem kumulacja substancji w tkance nerwowej powoduje jej uszkodzenia. Niemal we wszystkich przypadkach jest to choroba śmiertelna, a długość życia waha się od 10 do 20 lat. Jednakże przewidywanie tempa progresji choroby, nawet po zebraniu danych biochemicznych i genetycznych, jest trudne (Piotrowska i in., 2008; Moskot i in., 2016).

W sposób szczególny istotne zmiany biologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym, i wynikające z tego postępujące zaburzenia neuropsychologiczne, są obser-

wowane w mukopolisacharydozie typu III, czyli chorobie Sanfilippo (istnieją cztery podtypy MPS III – A, B, C i D). Choroba objawia się poważnymi zaburzeniami w funkcjonowaniu poznawczym i zachowaniu oraz postępującą niepełnosprawnością intelektualną. Do 2003 roku niedostępna była jakakolwiek terapia zatrzymująca lub poprawiająca stan osób chorych na Sanfilippo ze względu na fakt, że terapia uzupełniania enzymów (*enzyme replacement therapy* – ERT) nie była skuteczna.

Poznanie mechanizmów biologicznych i opracowanie leku pozwalającego na zmniejszenie kumulacji substancji GAG w tkankach (terapia flawonidowa genisteiną) okazało się istotne dla poprawy funkcjonowania poznawczego i zachowania chorych dzieci. Badania w tym zakresie trwają nadal, a badania pilotażowe dały nadzieję na uzyskanie dobrych efektów. Obejmowały one 10 pacjentów (6 dziewczynek i 4 chłopców) leczonych przez 12 miesięcy przyjmowaną doustnie genisteiną (ekstraktem SE-2000). Dzieci, w wieku od 3 do 14 lat (średnia wieku 8 lat), miały rozpoznane MPS IIIA i MPS IIIB. Ze względu na kluczowe symptomy ocena funkcji poznawczych przed i po zastosowaniu terapii była podstawą do opinii na temat efektywności. Wykorzystano zmodyfikowaną wersję *the Brief Assessment Examination* (BAE) służącą diagnozie funkcji poznawczych i zachowania. Narzędzie to jest przydatne do badania dzieci z ciężkimi zaburzeniami poznawczymi i ocenia osiem parametrów: czujność/aktywność, wykonywanie poleceń, wskazywanie obiektów, wskazywanie kolorów, dobieranie kształtów, mowa, pojemność pamięci słuchowej i myślenie matematyczne. W każdym parametrze wynik maksymalny wynosi 6 lub 7. Ogólny wskaźnik uzyskiwany w badaniu mieści się w granicach od 0 do 52 punktów, gdzie 0 oznacza brak kontaktu z osobą badaną, natomiast 52 to wynik prawidłowo rozwijającego się dziecka w wieku 3 lat.

Przed podjęciem terapii badane dzieci uzyskały w miarach BEA wyniki pomiędzy 0 a 36 punktów, po rocznej terapii wskaźniki te podniosły się istotnie statystycznie u 8 z 10 pacjentów o 2 do 6 punktów (na poziomie istotności $p = 0,018$). Uzyskiwane miary mieściły się w przedziale pomiędzy 4 a 36. W dwóch przypadkach, gdy punkt wyjścia stanowił wynik 36 i 12, wskaźniki nie uległy zmianie. Po rocznej terapii rodzice w opisach zaobserwowali pozytywną zmianę w postaci poprawy snu i rozumienia mowy, a także w ogólnym zachowaniu i funkcji nadawania mowy (Moskot i in., 2016).

W przypadku dzieci z mukopolisacharydozami najnowsze wyniki badań uzyskiwane z obszaru neurobiologii pozwoliły nie tylko na istotne zmniejszenie nasilenia zaburzeń neuropsychologicznych, ale przede wszystkim na wydłużenie życia chorych.

Dysortografia

Dysortografia to problem neurorozwojowy manifestujący się trudnościami w opanowaniu poprawnej pisowni w języku polskim. Należy do szerszej kategorii specyficznych trudności w nauce czytania i pisania. Jest zaburzeniem pierwotnym,

czyli nie stanowi konsekwencji deficytów sensorycznych, nabytych uszkodzeń mózgu, słabej stymulacji ani błędów dydaktycznych. Często towarzyszy dysleksji rozwojowej (De'monet, Taylor, Chaix, 2004; Pietras, 2008).

Rynek metod terapii, pomocy i systemów terapeutycznych dedykowanych uczniom w różnym wieku z trudnościami w nauce pisania jest bardzo bogaty. Dotychczas oferowane pomoce nie mają współczesnego podłoża teoretycznego, nie opierają się na nowoczesnych wynikach badań.

W celu opracowania metody terapii, precyzyjnie dedykowanej młodzieży z dysortografią, poszukiwano przyczyn i wyjaśnienia mechanizmów neuropsychologicznych warunkujących powstawanie trudności w opanowaniu poprawnej pisowni (Francuz i in., 2013; Borkowska i in., 2014). Sprawdzano, czy i jakie struktury mózgu młodzieży z dysortografią funkcjonują odmiennie, w porównaniu z młodzieżą bez trudności w pisaniu, podczas realizowania zadań ortograficznych. Wyniki pozwoliły na konkluzję, iż różnicującymi okolicami były przyśrodkowy zakręt czołowy oraz tylny płąt mózdzku (Francuz i in., 2013; Borkowska i in., 2014). Przyśrodkowa płaszczyna zakrętu czołowego to struktura wiązana z psychologicznym konstruktem poczucia niepewności (Moran i in., 2012). Jej aktywację stwierdzano podczas badań z zastosowaniem paradygmatu uczenia się asocjacyjnego, a była ona związana z nieprawidłowym uczeniem się (Roiser i in., 2009). Odmienna aktywacja przyśrodkowego zakrętu czołowego u młodzieży z dysortografią w zadaniu oceny poprawnego zapisu spostrzeganych wyrazów sugeruje, że młodzież z zaburzeniem uczy się asocjacji istotnych dla poprawności zapisu (czyli struktura fonologiczna słowa i struktura graficzna wyrazu) istotnie słabiej niż młodzież bez trudności. Trudniej powstają w ich strukturach umysłowych niezbędne asocjacje, a uczniowie mają permanentne poczucie niepewności odnośnie do adekwatnej struktury graficznej. Problem bowiem wynika z faktu, że ta sama struktura fonologiczna odpowiada dwóm różnym strukturom graficznym (np. który i ktury), bez zmiany znaczenia.

Z tego wynika, że oddziaływania terapeutyczne powinny uwzględniać fakt trudności w tworzeniu asocjacji, a tym samym opierać się na tworzeniu wieloaspektowych, silnych sieci asocjacyjnych.

Mózdzek to struktura istotna dla kontroli czynności ruchowych, przebiegu procesów językowych, automatyzacji procesów psychicznych i szybkości przetwarzania informacji, szybkości dostępu do leksykonu umysłowego. Wyniki badań, dotyczące odmiennej aktywacji w strukturach mózdzku w porównywanych grupach, mogą sugerować problem z automatyzacją procesu dostępu do leksykonu umysłowego w grupie z dysortografią, obejmującego także obraz graficzny wyrazu. Procesem pozwalającym na automatyzację dostępu do leksykonu jest trening polegający na wykonywaniu czynności powtarzających się z dużą częstotliwością.

Na podstawie uzyskanych wyników badań neuroobrazowych został opracowany i wstępnie przetestowany program terapeutyczny do pracy z młodzieżą z dysortografią w postaci treningu ortograficznego. Oprócz własnych wyników badań podstawą teoretyczną opracowania programu była teoria podwójnego kodowania

Allana Paivio (Sadowski, Paivio, 2013), zgodnie z założeniami której czynnikiem sprzyjającym zapamiętywaniu nowych treści językowych jest skojarzenie ich z nowymi treściami lub strukturami zarówno językowymi, jak i niejęzycznymi (asemantycznymi), ikonycznymi lub dźwiękowymi. Dzięki wielokrotnym powtórzeniom elementów kojarzonych wzrasta liczba połączeń pomiędzy krytycznymi miejscami trudności ortograficznej a pozostałymi częściami wyrazów, co zwiększa szansę na ich zapamiętanie. Istotą programu było stworzenie w umyśle osoby uczącej się sieci skojarzeniowej, aktywizującej wszystkie jej elementy, gdy aktywny jest jeden z nich. Ponieważ osoby z dysortografią nie potrafią rozpoznać i wybrać właściwej w danym wyrazie litery lub pary liter, pomóc im może skojarzenie tego wyrazu z innymi elementami (cechami) pozajęzykowymi. W pierwszej części programu budowane były skojarzenia pozajęzykowe o charakterze wzrokowym. Uwzględniono następujące elementy: kwadratowe tło w określonym kolorze, ramkę o charakterystycznym wyglądzie wewnątrz kolorowego kwadratu, figurę geometryczną wewnątrz ramki. Z wymienionymi elementami wzrokowymi kojarzony był z kolei krótki dźwięk, a ten – z literą stanowiącą trudność w zapisie, czyli ó-u, rz-ż lub ch-h. Finalnie opracowano sześć sieci skojarzeniowych, w których każdej literze lub dwuznakowi miał odpowiadać określony kolor, ramka, figura geometryczna i dźwięk. Program składał się z sześciu sesji treningowych i końcowego testu ortograficznego. Następnym elementem programu było wykorzystanie wytworzonej sieci do uzupełniania brakujących liter w wyrazach z trudnością ortograficzną w obecności poszczególnych elementów sieci skojarzeniowej (jednego lub dwóch). W teście sprawdzającym analizowana była efektywność treningu, poprzez zadanie uzupełniania luk w wyrazach, bez obecności elementów sieci skojarzeniowej.

Wyniki badań pilotażowych okazały się obiecujące i sugerujące poprawność przyjętych założeń teoretycznych. W badaniach uczestniczyło 35 uczniów z izolowaną dysortografią w wieku 13-15 lat. Wszystkie osoby badane były narodowości polskiej, język polski stanowił dla nich język ojczysty. Kryteria kwalifikacji do grupy z dysortografią były następujące: 1) izolowane trudności w pisaniu zdiagnozowane w poradni psychologiczno-pedagogicznej przez zespół specjalistów (psycholog, pedagog); 2) w historii edukacji nie występowały trudności w czytaniu; 3) IQ > 85, przy czym grupy nie różniły się pod względem tego wskaźnika; 4) niskie umiejętności w zakresie poprawności zapisu sprawdzone podczas badania wstępnego; 5) uczestnicy badania nie byli chorzy neurologicznie; 6) nie mieli zaburzeń sensorycznych; 7) rodzice oraz młodzież wyrazili zgodę na udział w badaniu. W pierwszym pomiarze przed rozpoczęciem treningu badani uzyskali 48,5% poprawnych odpowiedzi, czyli na poziomie odpowiedzi losowych, bezpośrednio po jego zakończeniu – 75,2% ($p < 0,000$, $t = 7,661$). W kolejnych pomiarach, po upływie dwóch i trzech tygodni, nie stwierdzono istotnych zmian w porównaniu z pomiarem pierwszym. Zatem wydaje się, że efekty utrzymują się w czasie, a opracowany program terapeutyczny, opierający się na tworzeniu wielomodalnych sieci neuronalnych, stwarza dobre perspektywy dla uczniów z trudnościami w opanowaniu poprawnej pisowni. Aktualnie program jest na etapie prac przedwdrożeniowych.

Podsumowanie

Tematem niniejszego artykułu było znaczenie wyników badań neurobiologicznych dla zrozumienia mechanizmów i poprawy skuteczności oddziaływań terapeutycznych wobec dzieci z wybranymi zaburzeniami rozwojowymi. Do przykładowych analiz wybrane zostały trzy zaburzenia: autyzm jako poważne zaburzenie neurorozwojowe, z bogatą symptomatologią istotnie utrudniającą realizowanie zadań rozwojowych w wielu sferach, mukopolisacharydozę – chorobę genetyczną powodującą zmiany somatyczne w różnych organach, ale także skutki w rozwoju i funkcjach neuropsychologicznych, ze względu na neurotoksyczność kumulujących się substancji w ośrodkowym układzie nerwowym, oraz dysortografię – zaburzenie dotyczące wąskiego problemu odnoszącego się do jednej tylko umiejętności poprawnego zapisu, powodujące stosunkowo nieznaczne skutki dla ogólnego rozwoju dziecka.

Nadrzędną ideą stanowiącą podstawę teoretyczną i jednocześnie macierz analiz zależności objawów behawioralnych i wyjaśniających je wyników badań neurobiologicznych była koncepcja RDoC, która jest odpowiedzią na ograniczenia obowiązującego, kryterialnego modelu diagnozy klinicznej według DSM i ICD.

W każdym z analizowanych zaburzeń współcześnie uzyskiwane wyniki badań neurobiologicznych, na różnym poziomie analiz (molekularnym, komórkowym, sieciowym i behawioralnym), okazały się zasadniczo modyfikować sposób dotychczasowego wyjaśniania mechanizmów neurobiologicznych i wynikających z tego ujęć terapeutycznych.

W przypadku autyzmu – spojrzenie na to zaburzenie tylko z perspektywy trwałego zaburzenia neurorozwojowego nie uwzględnia modyfikującego, a nawet być może w sposób izolowany, warunkującego objawy, czynnika zaburzonej mikrobioty jelitowej. Badania oddziaływania zaburzeń mikrobioty jelitowej na złożone zachowania ssaków, w tym na ich funkcjonowanie społeczne, rzuca nowe światło na możliwe mechanizmy kształtowania objawów zaburzeń społecznych, komunikacyjnych, a nawet stereotypowych u dzieci z ASD. Otwartą kwestią pozostaje wówczas kwalifikacja takich objawów jako autystycznych, ale to zagadnienie, w świetle koncepcji RDoC, przestaje mieć priorytetowe znaczenie.

W przypadku mukopolisacharydoz, a szczególnie choroby Sanfilippo, wyniki badań neurobiologicznych pozwoliły na wyjaśnienie mechanizmu obniżania poziomu substancji GAG, a zastosowanie genisteiny skutkowało zmniejszaniem ich poziomu w ośrodkowym układzie nerwowym, zatem obniżaniem neurotoksyczności i poprawą stanu funkcjonowania OUN. Istotnym z psychologicznego punktu widzenia skutkiem była poprawa funkcji poznawczych.

Wreszcie w przypadku dysortografii wyniki badań neuroobrazowych, oraz ustalenie na ich podstawie hipotetycznych mechanizmów dysfunkcji automatyzacji i uczenia asocjacyjnego w tym zaburzeniu, okazały się przydatne do stworzenia narzędzia terapeutycznego dla uczniów z trudnościami w opanowaniu poprawnej pisowni.

Literatura cytowana

- Accardo, J.A., Malow, B.A. (2015). Sleep, epilepsy and autism. *Epilepsy and Behavior*, 47, 202-206.
- Adams, J.B., Johansen, L.J., Powell, L.D., Quig, D., Rubin, R. (2011). Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism – comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterology*, 11, 22, doi: 10.1186/1471-230X-11-22
- Arentsen, T., Raith, H., Qian, Y., Forssberg, H., Heijtz, D.R. (2015): Host microbiota modulates development of social preference in mice. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 26, 1, 29719, doi: 10.3402/mehd.v26.29719
- Borkowska, A.R., Francuz, P., Soluch, P., Wolak, T. (2014). Brain activation in teenagers with isolated spelling disorder during tasks involving spelling assessment and comparison of pseudowords. fMRI study. *Brain and Development*, 36, 786-793, doi: 10.1016/j.braindev.2013.10.010
- Buffington, S.A., Di Prisco, G.V., Auchtung, T.A., Ajami, N.J., Petrosino, J.F., Costantini, M. (2016). Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell*, 165, 1762-1775.
- Buie, T., Campbell, D.B., Fuchs, G.J. 3rd, Furuta, G.T., Levy, J., Vandewater, J., ... Winter, H. (2010). Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: A consensus report. *Pediatrics*, 125 (Suppl 1), 1-18.
- Chaidez, V., Hansen, R.L., Hertz-Picciotto, I. (2014). Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *Journal of Autism Developmental Disorders*, 44, 1117-1127.
- Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., Fitzgerald, P., Moloney, R.D., Shanahan, F., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2013). The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular Psychiatry*, 18, 666-673.
- Crumevolle-Arias, M., Jaglin, M., Bruneau, A., Vancassel, S., Cardona, A., Dauge, V., Naudon, L., Rabot, S. (2014). Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 42, 207-217.
- Cuthbert, B.N. (2014). The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry*, 13, 28-35.
- De'monet, J.F., Taylor, M.J., Chaix, Y. (2004). Developmental dyslexia. *Lancet*, 363, 1451-1460.
- Desbonnet, L., Clarke, G., Shanahan, F., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2014). Microbiota is essential for social development in the mouse. *Molecular Psychiatry*, 19, 146-148.
- Desbonnet, L., Clarke, G., Traplin, A., O'Sullivan, O., Crispie, F., Moloney, R.D., ... Cryan, J.F. (2015). Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour. *Brain Behavior and Immunity*, 48, 165-173.

- Dmitrzak-Węglarz, M., Hauser, J. (2009). Mechanizmy epigenetyczne w chorobach psychicznych i zaburzeniach funkcji poznawczych. *Psychiatria*, 6 (2), 51-60.
- Elsabbagh, M., Johnson, M.H. (2016). Autism and the Social Brain: The First-Year Puzzle. *Biological Psychiatry*, 80, 94-99.
- Emanuele, E., Orsi, P., Boso, M., Broglia, D., Brondino, N., Barale, F., di Nemi, S.U., Politi, P. (2010). Low-grade endotoxemia in patients with severe autism. *Neuroscience Letters*, 471, 162-165.
- Estes, M.L., McAllister, A.K. (2015). Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder. *Nature Reviews Neuroscience*, 16, 469-486.
- Finegold, S.M., Molitoris, D., Song, Y., Liu, C., Vaisanen, M.L., Bolte, E., ... Kaul, A. (2002). Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clinical Infectious Diseases*, 35, S6-S16.
- Francuz, P., Borkowska, A.R., Soluch, P., Wolak, T. (2013). Analysis of brain activation in teenagers with isolated dysorthography (spelling disorder) and good spellers during a spelling assessment task. *Acta Neuropsychologica*, 11, 3, 257-268.
- Gaugler, T., Klei, L., Sanders, S.J., Bodea, C.A., Goldberg, A.P., Lee, A.B., ... Buxbaum, J.D. (2014). Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nature Genetics*, 46 (8), 881-885, doi: 10.1038/ng.3039
- Gruber, B.M. (2011). Epigenetyka a etiologia chorób neurodegeneracyjnych. *Advances in Hygiene & Experimental Medicine/Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*, 65, 542-551.
- Grzegorzewska, I., Pisula, E., Borkowska, A.R. (2016). Psychologia kliniczna dzieci i młodzieży. W: L. Cierpiątkowska, H. Sęk (red.), *Psychologia kliniczna* (s. 451-497). Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Hsiao, E.Y. (2013). Immune dysregulation in autism spectrum disorder. *International Review of Neurobiology*, 113, 269-302.
- Kang, D.W., Park, J.G., Ilhan, Z.E., Wallstrom, G., Labaer, J., Adams, J.B., Krajmalnik-Brown, R. (2013). Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One*, 8 (7), e68322.
- Kohane, I.S., McMurry, A., Weber, G., MacFadden, D., Rappaport, L., Kunkel, L., ... Churchil, S. (2012). The co-morbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders. *PLoS One*, 7 (4), e33224.
- Kumar, H., Sharma, B. (2016). Minocycline ameliorates prenatal valproic acid induced autistic behaviour, biochemistry and blood brain barrier impairments in rats. *Brain Research*, 1630, 83-97.
- McAlonan, G.M., Cheung, V., Cheung, C., Suckling, J., Lam, G.Y, Tai, K.S., ... Chua, S.E. (2005). Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain*, 128, 268-276.
- Modabbernia, A., Velthorst, E., Reichenberg, A. (2017). Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Molecular Autism*, 8 (1), 13, doi: 10.1186/s13229-017-0121-4
- Moran, P.M., Rouse, J.L., Cross, B., Corcoran, R., Schurmann, M. (2012). Kamin blocking is associated with reduced medial-frontal gyrus activation: implications for prediction error abnormality in schizophrenia. *PLoS One*, 7 (8), e43905.

- Moskot, M., Gabig-Cimińska, M., Jakóbkiewicz-Banecka, J., Węsierska, M., Bocheńska, K., Węgrzyn, G. (2016). Cell cycle is disturbed in mucopolysaccharidosis type II fibroblasts, and can be improved by genistein. *Gene*, 585, 100-103.
- Munson, J., Dawson, G., Abbott, R., Faja, S., Webb, S.J., Friedman, S.D., ... Dager, S.R. (2006). Amygdalar volume and behavioral development in autism. *Archives of General Psychiatry*, 63, 686-693.
- Nelson, S.B., Valakh, V. (2015). Excitatory/inhibitory balance and circuit homeostasis in autism spectrum disorders. *Neuron*, 87, 684-698.
- Neufeld, K.M., Kang, N., Bienenstock, J., Foster, J.A. (2011): Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterology and Motility*, 23, 255-264, e119.
- Ogbonnaya, E.S., Clarke, G., Shanahan, F., Dinan, T.G., Cryan, J.F., O'Leary, O.F. (2015). Adult hippocampal neurogenesis is regulated by the microbiome. *Biological Psychiatry*, 78, e7-e9.
- Parracho, H.M., Bingham, M.O., Gibson, G.R., McCartney, A.L. (2005). Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *Journal of Medical Microbiology*, 54, 987-991.
- Pietras, I. (2008). *Dysortografia – uwarunkowania psychologiczne*. Gdańsk: Wydawnictwo Harmonia.
- Piotrowska, E., Jakóbkiewicz-Banecka, J., Tylki-Szymanska, A., Liberek, A., Maryniak, A., Malinowska, M., ... Węgrzyn, G. (2008). Genistin-Rich Soy Isoflavone Extract in Substrate Reduction Therapy for Sanfilippo Syndrome: An Open-Label, Pilot Study in 10 Pediatric Patients. *Current Therapeutic Research*, 69, 2, 166-179, doi: 10.1016/j.curtheres.2008.04.002
- Pua, E.P.K., Bowden, S.C., Seal, M.L. (2017). Autism spectrum disorders: Neuroimaging findings from systematic reviews. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 34, 28-33, doi: 10.1016/j.rasd.2016.11.005
- Radua, J., Via, E., Catani, M., Mataix-Cols, D. (2011). Voxel-based meta-analysis of regional white-matter volume differences in autism spectrum disorder versus healthy controls. *Psychological Medicine*, 41 (7), 1539-1550, doi: 10.1017/S0033291710002187
- Roiser, J.P., Stephan, K.E., den Ouden, H.E.M., Barnes, T.R.E., Friston, K.J., Joyce, E.M. (2009). Do patients with schizophrenia exhibit aberrant salience? *Psychological Medicine*, 39, 199-209.
- Rubenstein, J.L., Merzenich, M.M. (2003). Model of autism: Increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes, Brain and Behavior*, 2, 255-267.
- Sacco, R., Gabriele, S., Persico, A.M. (2015). Head circumference and brain size in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 234 (2), 239-251.
- Sadoski, M., Paivio, A. (2013). *Imagery and text: A dual coding theory of reading and writing*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Sandler, R.H., Finegold, S.M., Bolte, E.R., Buchanan, C.P., Maxwell, A.P., Väisänen, M.L., Nelson, M.N., Wexler, H.M. (2000): Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *Journal of Child Neurology*, 15, 429-435.

- Stanfield, A.C., McIntosh, A.M., Spencer, M.D., Philip, R., Gaur, S., Lawrie, S.M. (2008). Towards a neuroanatomy of autism: A systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *European Psychiatry*, 23 (4), 289-299, doi: 10.1016/j.eurpsy.2007.05.006
- Stilling, R.M., Ryan, F.J., Hoban, A.E., Shanahan, F., Clarke, G., Claesson, M.J., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2015). Microbes & neurodevelopment—absence of microbiota during early life increases activity-related transcriptional pathways in the amygdala. *Brain, Behavior, and Immunity*, 50, 209-220.
- Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X.N., Kubo, C., Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 558, 263-275.
- Suzuki, K., Matsuzaki, H., Iwata, K., Kamenno, Y., Shimmura, C., Kawai, S., ... Mori, N. (2011). Plasma cytokine profiles in subjects with high functioning autism spectrum disorders. *PLoS One*, 6 (5), e20470.
- Tomova, A., Husarova, V., Lakatosova, S., Bakos, J., Vlckova, B., Babinska, K., Ostatnikova, D. (2015). Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiology and Behavior*, 138, 179-187.
- Via, E., Radua, J., Cardoner, N., Happé, F., Mataix-Cols, D. (2011). Meta-analysis of gray matter abnormalities in autism spectrum disorder: Should asperger disorder be subsumed under a broader umbrella of autistic spectrum disorder? *Archives of General Psychiatry*, 68 (4), 409-418, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.27
- Vuong, H.E., Hsiao, E.Y. (2017). Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry*, 81 (5), 411-423.
- Wallace, G.L., Eisenberg, I.W., Robustelli, B., Dankner, N., Kenworthy, L., Giedd, J.N., Martin, A. (2015). Longitudinal cortical development during adolescence and young adulthood in autism spectrum disorder: Increased cortical thinning but comparable surface area changes. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54 (6), 464-469.
- Walsh, Ch.A., Morrow, E.M., Rubenstein, J.L.R. (2008). Autism and Brain Development. *Cell*, 135, doi: 10.1016/j.cell.2008.10.015
- Wang, L., Christophersen, C.T., Sorich, M.J., Gerber, J.P., Angley, M.T., Conlon, M.A. (2013). Increased abundance of *Sutterella* spp. And *Ruminococcus torques* in feces of children with autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, 4, 42.
- Wellmann, K.A., Varlinskaya, E.I., Mooney, S.M. (2014). D-Cycloserine ameliorates social alterations that result from prenatal exposure to valproic acid. *Brain Research Bulletin*, 108, 1-9.
- Williams, B.L., Hornig, M., Buie, T., Bauman, M.L., Cho Paik, M., Wick, I., ... Lipkin, W.I. (2011) Impaired Carbohydrate Digestion and Transport and Mucosal Dysbiosis in the Intestines of Children with Autism and Gastrointestinal Disturbances. *PLoS One*, 6 (9), e24585, doi: 10.1371/journal.pone.0024585
- Williams, B.L., Hornig, M., Parekh, T., Lipkin, W.I. (2012). Application of novel PCR-based methods for detection, quantitation, and phylogenetic characterization

of *Sutterella* species in intestinal biopsy samples from children with autism and gastrointestinal disturbances. *mBio*, 3, e00261.

Woodward, N.D., Giraldo-Chica, M., Rogers, B., Cascio, C.J. (2017). Thalamocortical Dysconnectivity in Autism Spectrum Disorder: An Analysis of the Autism Brain Imaging Data Exchange. *Biological Psychiatry*, 2 (1), 76-84, doi: 10.1016/j.bpsc.2016.09.002

Xu, N., Li, X., Zhong, Y. (2015). Inflammatory cytokines: Potential biomarkers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders. *Mediators of Inflammation*, Vol. 2015, Article ID 531518, 10 pages, doi: 10.1155/2015/531518

Streszczenie. Intensywny rozwój badań i poszerzanie wiedzy w obszarze neuro nauk stanowi ogromną pomoc i otwiera nowe możliwości lepszego zrozumienia problemów funkcjonowania dzieci z zaburzeniami neurorozwojowymi. Niniejszy artykuł pokazuje kilka przykładów problemów rozwojowych o różnych mechanizmach, które dzięki uzyskanym w ostatnich latach wynikom badań są znacznie lepiej rozumiane, a dzieci nimi dotknięte otrzymują istotnie lepszą terapię. W artykule zostały omówione badania mikrobioty jelitowej w autyzmie, badania terapii genisteiną w mukopolisacharydozach oraz badania rezonansem funkcjonalnym w dysortografii stanowiące podstawę do stworzenia efektywnego treningu ortograficznego. O znaczeniu badań neurobiologicznych w diagnostyce klinicznej mówi też idea *the Research Domain Criteria (RDoC)*.

Słowa kluczowe: neuronauka, RDoC, zaburzenia neurorozwojowe

Data wpłynięcia: 15.12.2017

Data wpłynięcia po poprawkach: 4.01.2018

Data zatwierdzenia tekstu do druku: 18.01.2018