

Az atipikus fejlődés alapvető kérdései

(2. rész)

Az atipikus fejlődést befolyásoló idegrendszeri fejlődési zavarok klinikai összefüggései

Az elmúlt évtizedek során forradalmi változások zajlottak az idegrendszeri fejlődési zavarok (IFZ) kutatásában. Ezáltal jelentős előrelépés történt a genetikai tényezők feltárásában, kutatásmódszertani szempontból pedig a fogalmi keretek meghatározásában, a kutatási eljárások és a klinikai tesztek átdolgozásában egyaránt. A kognitív neuro-patológiai alapok és a viselkedéses deficitek tanulmányozásával párhuzamosan gazdagodott a kognitív területeken belül az IFZ-vel komorbiditást mutató memória, a nyelv és vizuális területek ismerete (Tager-Flusberg, 2005).

A mai álláspont szerint az idegrendszeri fejlődési zavarok többnyire öröklődő, heterogén anomáliák, amelyek a neurológiai rendszer strukturális és/vagy funkcionális folyamatait egyaránt érinthetik (American Psychiatric és mtsai, 2013; Hales, 2016). Az érintett agyi struktúráktól, illetve az adott neurális érettségtől függően az idegrendszeri zavarok egyes részterületek klinikai tüneteitől egészen a globális mentális rendellenességekig terjednek. A besorolások alapján hat fejlődési zavart különítenek el: intellektuális zavar (intellektuális fejlődési rendellenesség), tanulási zavar, szociális kommunikációs rendellenesség, autizmus spektrumzavar (ASD), figyelemzavar/hiperaktivitás (ADHD) és motoros zavarok (részletes tünetek: ld. keretes szöveg, Hales, 2016). A rendellenességek többnyire érzelmi, nyelvi, kognitív és motoros tünetekkel jelentkeznek (2. táblázat). A fejlődési zavarból származó tünetek befolyásolják a memória- és tanulási teljesítményeket, hatással vannak a viselkedés szerveződésére, gátolják a szociális kommunikációt és a társas beilleszkedést, illetve a későbbiekben csökkentik a felnőttkori életminőséget, és jelentősen befolyásolják a munkahelyi bevilást a csökkent teljesítmény által.

1. táblázat. Idegrendszeri fejlődési zavarok besorolása és tüneti jegyek előfordulása Hales (2016) alapján. Az IFZ körképek klinikai képe már a korai évektől nyilvánvalóvá válhat. Az érintett területek atipikus jegyei gyakran megelőzik az iskolába kerülés időszakát. Egyes állapotokban, mint az intellektuális fogyatékoság, az ASD, ADHD, a kognitív károsodások mellett az emocionális területek atipikus fejlődésével is számolni kell.

	Részterületek	Érintett területek			
		Nyelvi	Kognitív	Motoros	Érzelmi
Intellektuális fogyatékoság	Intellektuális fejlődési zavar Globális fejlődési késés Nem meghatározott intellektuális fogyatékoság	+	+	+	+
Tanulási zavar	Dyslexia Dysgráfia Dyscalculia	+			
Kommunikációs zavar	Nyelvi zavar Beszédhang zavar Beszéd folyamatosságának zavara Pragmatikai zavar Kommunikáció zavara Nem meghatározott kommunikációs zavar	+			
Autizmus spektrumzavar		+	+	+	+
Figyelemzavar/Hiperaktivitás	ADHD Egyéb meghatározott és nem meghatározott ADHD		+	+	+
Motoros zavarok	Fejlődéses koordinációs zavar Szte-reotip mozgásos zavar TIC zavar			+	+

Az IFZ csoporton belül a kognitív képességek legtöbb fejlődési kockázatát az intellektuális képességek, autizmus spektrumzavar és az ADHD hordozza (2. táblázat). Az életkorokon átívelő hiányosságok így hosszútávon jelentős distresszt okozhatnak, amelyek tovább rontják a reziliencia protektív szerepét, növelik az emocionális sérülékenység kockázatát (Hansen és Rogers, 2013). A halmozott rizikó összeadó hatása miatt megnövekedhet a klinikai problémák (antiszociális magatartás, drogfogyasztás stb.) száma a későbbi életkorokban (Danis és Gervai, 2007).

Egyes kutatási tapasztalatok szerint az utóbbi évtizedekben bizonyos neurális fejlődési zavarok, különösen az ASD és az ADHD prevalenciája jelentősen emelkedett. Egy 2017-es tanulmány szerint a teljes gyermekpopulációra nézve az ADHD előfordulási gyakoriság 2–7%, átlagosan 5%-ra tehető (Sayal, Prasad, Daley, Ford és Coghill, 2017). Az ASD esetében egy 2018-as adat alapján az átlagpopulációra tekintve 0,57%–2,19%, átlagosan 1,46% (Agrawal, Rao, Bulsara és Patole, 2018). Érdekes jelenségnek számít, hogy az emelkedés arányszáma különösen magas az atipikus fejlődési zavarokon belül (Rutter, 2005; Newschaffer, Falb és Gurney, 2005; Prior, 2003; Hertz-Picciotto és Delwiche, 2009). Azonban az érvényes és megbízható becslések ritkák, a közétett eredmények jelentősen eltérnek, amelynek oka feltételezhetően a különféle értékelési módszerekben rejlik (Hansen, Oerbeck, Skirbekk, Petrovski és Kristensen, 2018). Az ADHD esetében 20–50%-ban,

az ASD esetében 30–80%-ban ítélik meg az előfordulását (Rommelse és mtsai, 2010). Egy közelmúltban közzétett skandináv kutatás szerint az ADHD esetében 20,8–44,5%, az ASD-nél 2,3–10,3% közé esik az esetek prevalenciája (Hansen és mtsai, 2018), míg ez a koraszülött ASD gyermekek esetében 4–9%, átlagosan 7% (Agrawal és mtsai, 2018).

Idegrendszeri fejlődési zavarok vonásai (Hales, 2016):

Intellektuális fejlődési rendellenesség:

Általánosságban legfőbb ismertetőjegye a generikus mentális képességek fejlődésének átfogó elmaradása, amely különösen a gondolkodást, az ítélőképességet, problémamegoldást, következtetést, az egyetemes és tapasztalati úton zajló tanulást érinti. Továbbá felöleli az adaptív funkciók, mint a mindennapi, önálló életvezetés, a személyes önállóság, a szociális válaszkészség, a kommunikáció, a társas élet, a foglalkoztatási képességek sérülését. A globális fejlődési elmaradás a neve alapján akkor válik nyilvánvalóvá, mielőtt a személy nem éri el a várható fejlődési mérföldkövet a különböző intellektuális funkciókban. Diagnosztikai kategória azokra a személyekre alkalmazható, akik nem alkalmasak az intellektuális működés szisztematikus mérésére, beleértve az egészen fiatal gyermekeket is, akik életkoruk alapján a standardizált teszteken kívül esnek. Súlyosság megítélésében az IQ érték mellett az adaptív működés színvonala is meghatározó. A szellemi fogyatékoság bármely fejlődési szakaszban sérülésből (súlyos fejsérülés, fertőzés) is származhat.

Tanulási zavar:

Specifikus képességszavar, amelyben az egyén azon képessége károsodott, amivel hatékonyan képes érzékelni és feldolgozni az információkat. Ez az idegrendszeri fejlődési zavar először az iskolakezdéssel válik nyilvánvalóvá, amely tartós tanulási nehézséget okoz olyan egyetemes képességekben, mint az írás, az olvasás és/vagy a matematika. Az egyes képességek teljesítménye jóval az átlag alatt van, és az elfogadható teljesítmény csak rendkívüli erőfeszítéssel érhető el, átlag vagy átlag feletti intellektus mellett. A nehézségek egyértelműen megmutatkoznak a tanulási követelmények vagy a számonkérés módjának (idői nyomás) megváltozásakor. Ezek olyan akadályoztató tényezőként jelennek meg, amelyek a veleszületett intelligenciával vagy az alkalmazott kompenzációs stratégiával nem kivédhetők. A specifikus tanulási zavar olyan élethosszig tartó készségkárosodás, amely a későbbi teljesítményfüggő tevékenységekben is tetten érhető.

Szociális kommunikációs rendellenesség:

Magában foglalja a nyelvi zavart, a beszédhang zavart, a szociálisnyelv (pragmatikai) zavart, a gyermekkori beszédfolyékonyság zavarát (dadogás). Az első három rendellenesség elsősorban a nyelv és beszéd használatának elmaradását jelenti, amely befolyással bír a társas kommunikációra.

A gyermekkori beszédfolyamatosság zavara a beszéd motoros produkcióját jelenti. Elsősorban a hangok vagy szótagok ismétlődésében, a mássalhangzók elnyújtásában, a magánhangzók hosszabb hangoztatásában, a szavak eltördelésében, az ejtés blokkolásában vagy a nehézséget okozó szavak elkerülésében fejeződik ki. Hasonlóan más neuro-fejlődési zavarhoz, kora gyermekkortól kezdődően élethosszig tartó károsodást okozhat.

Autizmus spektrumzavar (ASD):

Az autizmus spektrumzavar olyan állandósult fejlődési rendellenesség, amely többféle kontextusban érinti a szociális kommunikációt, a szociális interakciót. Magában foglalja a szociális kölcsönösség és a nonverbális kommunikáció sérülését. Rontja az adekvát viselkedéses választ, a szociális interakció fenntartását és ezen képességek fejlődését. Súlyosan gátolja a társas kapcsolatok viszonyrendszerének megértését. A deficit diagnózisa megköveteli a repetitív viselkedési minták jelenlétét, illetve az érdeklődésnek vagy aktivitásnak hiányát. Egyes esetekben a tüneteket kompenzációs mechanizmusok elfedhetik. Az ASD diagnózisán belül egyedi specifikátorok (intellektuális zavar, strukturált nyelvi zavar, ismert egészségi vagy genetikai állapot, környezeti faktor, más neurológiai fejlődési rendellenesség, viselkedési zavar), valamint más általános tényezők (életkori faktor, kialakult képességek elvesztése) jelenléte/hiánya árnyalhatják a spektrumot.

Figyelemzavar/hiperaktivitás (ADHD):

Az ADHD az idegrendszeri fejlődési zavar specifikus formája, amely károsodott figyelemszervezési és/vagy szervezetlen mintázatú hiperaktivitás-impulzivitásban fejeződik ki. A figyelmetlenség és a szervezetlenség miatt képtelen feladathelyzetben maradni. Látszólag nem figyel, gyakran elveszti a tárgyait, figyelmi fejlettsége nem felel meg az életkornak. A hiperaktivitás/impulzivitás maga után vonja a motoros túlműködést, türelmetlenséget, egyhelyben maradás és a várakozás képtelenségét. A jelenségek meghaladják az életkorban elvárható optimális szintet. Gyerekkorban gyakran mutat átfedést más rendelleneségekkel is, mint az externalizáló zavarral, oppozíciós zavarral, illetve magatartásavarral. Az ADHD tünetei felnőttkorban folytatódnak, amelyekből szociális, tanulási, foglalkozási zavarok származnak.

Motoros zavarok:

Az idegrendszeri fejlődési motoros zavar magába foglalja a fejlődéses koordináció zavart, a sztereotip mozgás zavart és a TIC zavart. A fejlődéses koordinációs zavar a koordináció elérésének és végrehajtásának mozgásos zavarát jelenti, amely kiterjedhet az ügyetlenségre, lassúságra, vagy a motoros teljesítmények pontatlanságára, amely zavart okoz a mindennapi aktivitások motoros teljesítményében. A sztereotip mozgásos zavar ismétlődő, látszólag vezérelt, céltalan motoros viselkedés. Gyakori megjelenési formája a kéz repkedő mozgása, test hintáztatása, fej ütögetése, önbántó viselkedés, illetve csapdosás. A mozgások akadályozzák a hétköznapi, a szociális és egyéb aktivitásokat. A TIC zavar jellemzően hirtelen, gyors, ismétlődő, ritmustalan, sztereotip motoros vagy vokalizáló megnyilvánulás. Specifikus formái a Tourette-szindróma, amely ismétlődő, krónikus motoros vagy vokális rendellenesség, illetve az átmeneti és az egyéb specifikus, nem meghatározott TIC zavar.

Az atipikus fejlődésről kialakult képet tovább árnyalja a nemek közötti különbségnek eloszlása is (Rutter, Bishop, Pine, Scott, Stevenson és Taylor, 2008). Köztudott, hogy a nemek differenciái nemcsak morfológiai, hanem neurokémiai és funkcionális eltérések mentén is igazolhatók a tipikusan fejlődő profilban. A nemek idegrendszeri különbségének kutatásai egyértelműen igazolták, hogy a differenciáció egy jól szabályozott működés mentén halad a fejlődés korai szakaszától kezdődően (Chung és Auger, 2013).

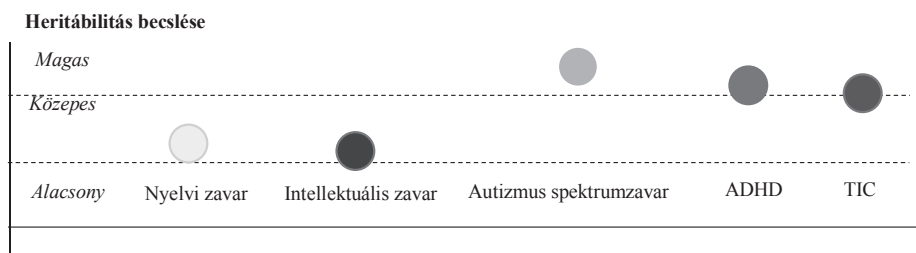
Az IFZ okait azonban már régóta összekapcsolják a női és a férfi nemi kromoszómák különbségével, amelyben a legtöbbet kutatott terület a genetikai variabilitás és a küszöbhatás-modell. Általában a fiúk nagyobb genetikai variabilitást és incidenciát mutatnak, míg a lányok esetében az XX kromoszóma védőhatása emeli a sérülékenység küszöbhatárát. A lányok esetében a küszöbhatás-elmélet szerint sokkal több „találatnak” vagy „sértésnek”, illetve erősebb kockázati eseménynek kell bekövetkeznie kromoszomális szinten az IFZ kialakulásához, mint a fiúk esetében.

A nemi különbséget fokozza a férfiak lassúbb idegrendszeri fejlődése, amely megnövelheti a stressz kockázati behatásának idejét (Schore, 2017). Ezért nem ritka jelenség, hogy az IFZ tünetivel küzdő gyermekek körében már egyértelmű nemi különbségek mutatkoznak a korai klinikai kép megjelenésében, a fejlődési pályája változásában és a terápiás keret megválasztásában (Rinehart, Cornish és Tonge, 2010).

Egyes kutatási vélemények azonban eltérnek abban a tekintetben, hogy az eltérések mennyiben számottevőek a két csoport között. Egy korábbi kutatás, amely az autizmus spektrumzavarral küzdő gyermekek képességstruktúráját vizsgálta, különbséget talált a nemek között már 28 hónapos korban a kognitív (vizuális, nyelvi területek), a szociális és a motoros képességek fejlődésében (Carter, Black, Tewani, Connolly, Kadlec és Tager-Flusberg, 2007). Azonban a közelmúlt tanulmányainak metaanalízise minimális nemi különbségeket igazolt az ASD tünetekben, míg a felnőttkori ADHD-tünetek nemi arányának egyenlőtlen megoszlása összefüggést mutatott a lányok hiperaktivitás-tünetinek kezdetével és fejlődési pályájával (May, Iffe, McGillivray és Rinehart, 2019).

Tény, hogy az IFZ-n belül a diagnosztizált fiúk száma magasabb a lányok csoportjához képest. A fiúk esetében négyszer nagyobb az IFZ előfordulásának kockázati aránya (May és mtsai, 2019), különösen az ASD (May, Sciberras, Brignell és Williams, 2017) és az ADHD (Wang és mtsai, 2017) esetében. Úgy tűnik, hogy a nemi sebezhetőség alapvető tényező, amelyet számításba kell venni az atipikus fejlődés patogenezisében (Chung és Auger, 2013).

A gyakoriság az egyes betegcsoportok esetében is eltérő, többnyire közepes és magas öröklékenység igazolható (4. ábra). Különösen magas heritabilitás jellemzi az ASD és az ADHD fejlődési zavart (Homberg és mtsai, 2016; Harich, 2020). Családi és ikertanulmányok támasztják alá azt a hipotézist, hogy az ADHD és hasonlóan az ASD családi/genetikai tényezőkből származnak. A fenotípusos variancia 50–72%-a tulajdonítható additív genetikai tényezőnek. A genetikai okok közt egyértelmű nemhez kötött öröklést azonban nem igazoltak (Rommelse, Franke, Geurts, Hartman és mtsai, 2010).



1. ábra. Idegrendszeri fejlődési zavar öröklékenységének becslése Homberg és mtsai (2015) alapján.

A heritabilitás kérdésköre releváns kutatási terület az IFZ patológiájában, mivel az atipikusan érintett neurológiai fejlődés gyakran globális viselkedési és kognitív deficiteket okoz. Ezért a rejtett örökölhetőség alaposabb elemzése mind a klinikai és preklinikai vizsgálatok során nem megkerülhető.

A neurális fejlődési zavarok heterogén képet alkotnak a tünetek öröklékenységét tekintve is (3. táblázat). A kutatási tapasztalatok szerint a kognitív funkciók, a nyelvi terület és a szociális interakciók csökkenő, míg a motoros aktivitás és a repetitív mozgásos viselkedések növekvő heritabilitást mutatnak (Homberg és mtsai, 2015).

2. táblázat. Idegrendszeri fejlődési zavarokban érintett képességek, viselkedések heritabilitása Homberg és munkatársai (2015) alapján.
Az öröklékenység eltérő mértéket mutat egyes IFZ körképekben a képességeket és a magatartási mintázatot tekintve. Világos szín csökkenő, sötét szín emelkedő érték.

	Nyelvi	Szociális érdeklődés	Repetitív viselkedés	Kognitív funkciók	Mozgásos aktivitás
Kommunikáció	↓				
Intellektuális fogyatékoság	↓	↓		↓	
Autizmus spektrumzavara	↓	↓	↑		↑
ADHD			↑	↓	
Motoros zavar/ TIC			↑		

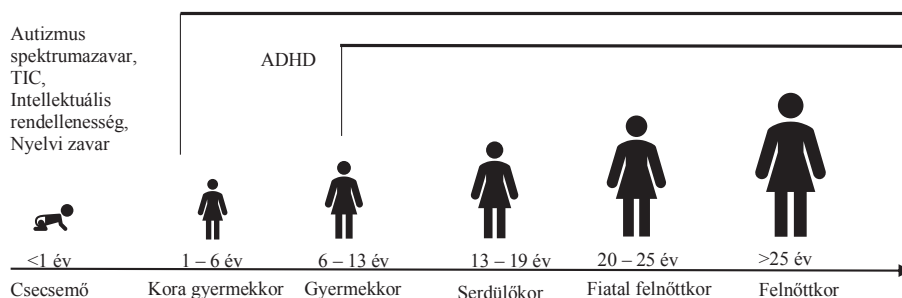
Az idegrendszeri zavarok kialakulásában kritikus tényezőnek számít a neurális rendszer fejlődési és működési mechanizmusa. A szenzitív folyamat genetikai tényezők vezérlése alatt áll, ezért egyre nagyobb jelentőségű ennek a biomarkernek a kutatása. A vizsgálati erőfeszítéseknek köszönhetően számos genetikai befolyás vált ismertté, és egyes betegcsoportban (LPHN3 – ADHD érzékeny gén) közvetlen genetikai hatást is sikerült azonosítani (Arcos-Burgos, 2010). Az autizmus genetikai alapú megközelítésén keresztül vált világossá, hogy a genetikai mutációk milyen hatást gyakorolnak a molekuláris működésekre, illetve a szinapszisok morfológiai és funkcionális rendszerére (Ebrahimi-Fakhari és Sahin, 2015).

Tekintettel arra, hogy az idegrendszer fejlődésében a gének széles spektruma közreműködik, ezért különösen kockázatos bármelyik gén sérülése. Egy átfogó vizsgálat több mint 700 gént azonosított, amely az atipikus intellektuális képességekkel hozható összefüggésbe (Vissers, Gilissen és Veltman, 2016).

Tényként kell kezelni azt a tudományos tapasztalatot, hogy a rendellenes neurális fejlődés már az embriogenezissel kezdődik annak ellenére, hogy az atipikus vonások többsége kora gyermekkortól körvonalazódik. A közelmúlt tudományos eredményei szerint

Az idegrendszeri zavarok kialakulásában kritikus tényezőnek számít a neurális rendszer fejlődési és működési mechanizmusa. A szenzitív folyamat genetikai tényezők vezérlése alatt áll, ezért egyre nagyobb jelentőségű ennek a biomarkernek a kutatása. A vizsgálati erőfeszítéseknek köszönhetően számos genetikai befolyás vált ismertté, és egyes betegcsoportban (LPHN3 – ADHD érzékeny gén) közvetlen genetikai hatást is sikerült azonosítani (Arcos-Burgos, 2010).

a központi idegrendszer fejlődése, mint a neurogenesis, a glia/neurális poliferáció, az idegsejt-migráció, a szinapszisok kialakulása, a mielinizáció, és a differenciáció (Ding, 2015) magas érzékenységet mutat a génmutációkra más szervrendszerekhez képest (Hu, Chahrour és Walsh, 2014). Ennek okán a tünetek elsősorban komplex kognitív és viselkedéses deficitek formájában jelentkeznek, és az egész felnőttkoron átívelnek (5. sz. ábra).



5. ábra. Idegrendszer fejlődési zavarok tipikus megjelenésének ideje Homberg és munkatársai (2015) alapján.

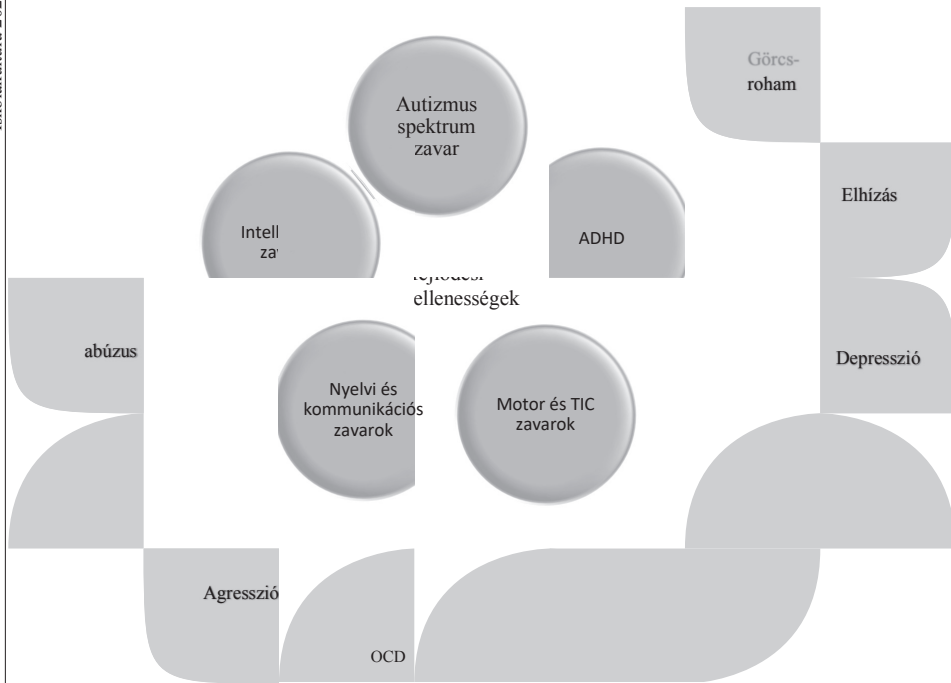
Az IFZ tünetei jellemzően korai kezdetűek, azonban az atipikus fejlődés neurális idővonala nem egységes az IFZ egyes kórképeiben. A markáns tünetek megjelenésének időpontja többségében kora gyermekkori indulású.

A genetikai tényezők kulcsfontosságú szerepe mellett az IFZ patológiai képében a környezeti tényezők is jelentős figyelmet érdemelnek. A leginkább meghatározóak ezek közül az anyai hatások, különösen a toxikus tényezők, az immunhatások, a pszichoaktív szerek használata és az anyát ért stressztényezők szerepe (Homberg és mtsai 2016). A korai neurotoxikus hatások közül különösen az amfetamin és a korábban már említett környezeti stresszok (Shonkoff, Andrew és Garner, 2012) maradandó károsodásokat okozhatnak, amelyek hipervigilitás, atipikus viselkedés, pszichiátriai betegségek formájában nyilvánulhatnak meg (Grace, 2010).

Gyakori, hogy egyes zavarok más rendellenességekkel egyszerre jelentkeznek, és komorbiditást mutatnak (6. ábra), komplex spektrumokat képezve (Homberg és mtsai, 2016). Az ADHD esetében egy retrospektív vizsgálat 30%-os komorbiditási arányt mutatott ki (Kopp és Gilberg, 2003), míg egy multinacionális adatgyűjtés alapján Európában az ADHD teljes komorbiditási aránya 68,1%-ra tehető (Steinhausen és mtsai, 2006).

A komorbiditás a pszichiátriai tünetek és egyéb kognitív funkciók romolásával együtt járhat. Nem ritka jelenség, hogy a figyelemhiányos hiperaktív rendellenességben szenvedő gyermekek többsége nyelvi rendellenességet is hordoz (Korrel, Mueller, Silk, Aderson és Sciberras, 2017). Emellett sajnálatos tény, hogy az ADHD, az ASD és a TIC gyakran párosul szorongásos tünetekkel, a későbbi életkorokban pedig depressziós epizódokkal (Hansen és mtsai, 2018).

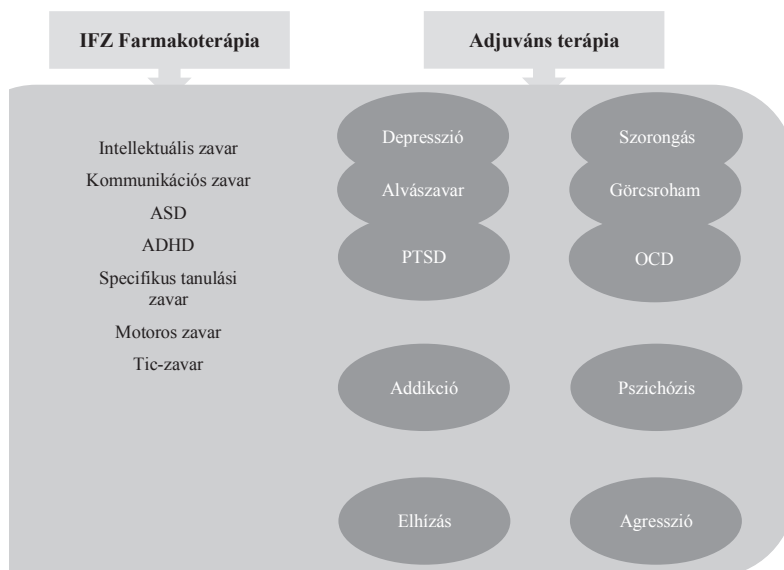
Az autizmus és az ADHD tünetei között jelentős átfedések vannak (Avni, Ben-Itzhak és Zachor, 2018). A tüneti átfedések és egyes betegségek együttes előfordulása magasabb az átlagpopulációhoz képest (Hales, 2016). A statisztikai adatok alapján a zavarok együttes előfordulása a gyermekpopulációban 15%-ra tehető (Boyle és mtsai, 2011), és a vezető helyen a tanulási zavar, illetve az ADHD áll (Pastor és Reuben, 2008). Éppen ezért egyes szerzők hangsúlyosan kiállnak amellett, hogy a neurális alapú fejlődési zavarokat egy csoportként kezeljék (Moreno-De-Luca és mtsai, 2014).



6. ábra. Idegrendszeri fejlődési zavarok spektruma és komorbiditása Homberg és mtsai (2015) alapján.

Számos pszichés zavar, neuropszichiátriai társbetegségek szerves részét képezi az egyes IFZ kórképeknek. A komorbid állapotok, mint a szorongás, az agresszió, depresszió megzavarja az IFZ-viselkedéses válaszokat, ezáltal befolyásolja az alapállapotok értelmezését.

Az elmúlt évtizedekben az IFZ-kutatások széles áttekintést nyújtottak az atipikus fejlődés alapvető biológiai mechanizmusairól és a patogeneziséről. Az IFZ etiológiájának összetett jellege miatt számos érintett neurális mechanizmus ismeretlen maradt, ami még jelenleg is a betegek hatékony kezelésének hiányosságát okozhatja. Az idegrendszeri fejlődési zavarok kezelése hosszútávú feladat és jelentős szakmai kihívást eredményez. Habár alapvető terápiás módszerek, mint a gyógypedagógiai tevékenységek (beszéd/nyelvi fejlesztés, mozgásterápiák), pszichoterápiák (viselkedésterápia), farmakoterápiák és rehabilitációs tevékenységek komplex módon rendelkezésre állnak (7. ábra), azonban számos kutatási és klinikai tényező megfontolásra vár még. Mielőbbi figyelmet igényel a terápia szempontjából a zavarok növekvő prevalenciája és krónikus természete, illetve a genetikai és környezeti faktoroktól való erős függése. Továbbá megnehezíti az eredményes beavatkozás esélyét, hogy az idegrendszeri fejlődési zavarban szenvedő esetek egy részét későn, még ma is többnyire a klinikailag előrehaladott stádiumában diagnosztizálják, meghaladva a szenzitív terápiás időszakot (Homberg és mtsai, 2016).



7. ábra. Idegrendszeri fejlődési zavarok és komorbid állapotainak terápiás megközelítései Homberg és mtsai (2016) alapján.

Az IFZ terápiás kezelését számos tényező komplikálja, mint a genetikai, környezeti faktorok. A gyógyszerek alkalmazása kapcsán gyakran hiányzik a szakemberek számára a specifikus hatás elemzése. Ezért, felismerve a kihívásokat, kritikus ajánlásokat kell tenni (például a gyógyszeres kezelésre való érzékenységre, agresszivitás szintje, agyi fejlődés pályája), és átfogóan szükséges vizsgálni a pszichofarmakológiai készítmények használatának gyakorlatát.

Egyes kutatások fontosnak tartják, hogy a közeljövőben nagyobb hangsúlyt fektessenek az endofenotípus meghatározására, az epigenetikai tényezők rendszerezésére, a neurotranszmitterek szerepének gondos mérlegelésére a helyes terápiás útvonal megválasztása végett (Gottesman és Gould, 2003; Congdon, Poldrack és Freimer, 2010; Homberg és mtsai, 2016). Bár ezeket az ajánlásokat nem lehet egyszerre kezelni, azonban egyes vélemények szerint az IFZ patobiológiájának mélyebb megértése innovatív, interdiszciplináris kutatást feltételez a közeljövőben, amely túlmutat a hagyományos módszereken és fogalmi kereteken (Homberg és mtsai, 2016).

Kitekintés

Amint láhattuk, az IFZ területén folytatott kutatások jelentős előrelépéseket tettek a genetikai, a prenatális tényezők, a stresszfaktorok, a magzati és korai életévek idegrendszeri fejlődésére gyakorolt hatások feltárásában. Mára egyértelművé vált, hogy a komponensek, amelyek a legtöbb esetben hozzájárulnak az IFZ számának növekedéséhez, olyan összetett rendszert alkotnak, ahol a komorbid tényezőkkel bonyolult interakciót eredményeznek (May és mtsai, 2019). Noha a konkrét hatások pontos tisztázása még folyamatban van, jól érzékelhető, hogy az összetett és néha ellentmondásos eredmények összeegyeztetése jelenleg kihívás a tudomány számára. Ez a folyamat hatással van az alkalmazott pszichológia, a gyógypedagógia és az inkluzív pedagógia számára. Ennek okán néhány tényezőt, mint a

diagnózisalkotást, a besorolást, a megsegítést célzó terápiás beavatkozás módszereit mérlegelni kell.

A gyakorlat számára az elsődleges kihívás a pontos diagnózisalkotás kérdése. Amint látható volt, az IFZ-n belül egyes kórképek gyakorisága, mint az ASD, ADHD, jelentősen növekszik. Ennek egyik lehetséges magyarázó tényezője, hogy a diagnosztikai kritériumok változtak, a gyermeket körülvevő környezet tudatosabb figyelmet fordít az eltérő viselkedéses jegyekre, valamint a korai szűrések segítik a mielőbbi felismerést (May és Williams, 2018). Az emelkedő esetszámon belül különös jelenség, hogy a diagnosztizált ASD és az ADHD gyermekek között jóval magasabb a fiúk reprezentációja. Ez az arányszám egyes vélemények szerint túllép a nemek közötti különbségekből adódó eltéréseken. Feltételezhető, hogy a nemi aránytalanság háttérben a lányok aluldiagnosztizált státusza jelentős szerepet játszik (Sayal és mtsai, 2017), amelyben magyarázó tényező lehet a lányok társas kompenzációs viselkedése (Dean, Harwood és Kasari, 2017), vagy késői diagnózisa (May és Williams, 2018).

A diagnózisalkotás további nehézsége DSM-5 rendszer által meghatározott tünetek küszöbértéke, illetve egyes kórképek tüneteinek együtt járása, átfedése. Annak ellenére, hogy némelyik IZF, mint például az ADHD, átlagosan a gyermekpopuláció 5%-át érinti, egyes tanulmányok szerint a gyermekek nagy része nem kap diagnózist (Sayal és mtsai, 2017). A kutatók szerint a diagnosztizált gyermekeken túl további 5%-nál komoly nehézséget okoz a túlzott aktivitás, a figyelmetlenség és az impulzivitás, noha csupán csak az alsó küszöbértéket érik el ahhoz, hogy teljesüljenek az ADHD diagnosztikai kritériumai (Sayal és mtsai, 2017).

A pontosabb diagnózis kialakítása érdekében néhány javaslat is megjelent a tudományos irodalmakban. Gilger és Kaplan

(2001) az „atipikus agyi fejlődés” kifejezés használat mellett a gyermek erősségeinek és gyengeségeinek meghatározását tartották célszerűnek, míg mások az „agyai fejlődési diszfunkció” fogalmát javasolták bevonnai (Moreno-De-Luca és mtsai, 2014). Gillberg (2010) a tünetek egyidejű, korai jelenlétére (3-5 éves kor előtt) utaló egységes szindróma (ESSENCE) használatát javasolta, amely magában foglalja az általános fejlődés, a kommunikáció és a nyelv, a szociális képességek, a motoros képességek, a figyelem, az

A gyakorlat számára az elsődleges kihívás a pontos diagnózisalkotás kérdése. Amint látható volt, az IFZ-n belül egyes kórképek gyakorisága, mint az ASD, ADHD, jelentősen növekszik. Ennek egyik lehetséges magyarázó tényezője, hogy a diagnosztikai kritériumok változtak, a gyermeket körülvevő környezet tudatosabb figyelmet fordít az eltérő viselkedéses jegyekre, valamint a korai szűrések segítik a mielőbbi felismerést (May és Williams, 2018). Az emelkedő esetszámon belül különös jelenség, hogy a diagnosztizált ASD és az ADHD gyermekek között jóval magasabb a fiúk reprezentációja. Ez az arányszám egyes vélemények szerint túllép a nemek közötti különbségekből adódó eltéréseken. Feltételezhető, hogy a nemi aránytalanság háttérben a lányok aluldiagnosztizált státusza jelentős szerepet játszik (Sayal és mtsai, 2017), amelyben magyarázó tényező lehet a lányok társas kompenzációs viselkedése (Dean, Harwood és Kasari, 2017), vagy késői diagnózisa (May és Williams, 2018).

aktivitás, a viselkedés, a hangulat és az alvás területét. A gondolat hasznosságát nemrég japán kutatók igazolták. A pszichológusok által használt ESSENCE-Q kérdőív a korai tüneti szindróma azonosításában, klinikai hatékonyságában megfelelő validitást igazolt (Hatakenaka és mtsai, 2020).

Az osztályozási nehézségek egyidejűleg feleveníthetik a tünetek komplex kezelésének nehézségét (Reiesen, 2017). Jelenlegi ismeretek alapján az IFZ-vel együtt járó tüneteket teljes mértékben a klinikai pszichológia és a gyógypedagógia még nem képes megszüntetni. Habár a kezelési stratégiák többsége minél több képesség intenzív bevonására törekszik, a legtöbb beavatkozás a tünetek átmeneti, időszakos elhárítására, a funkcionális zavarok minimalizálására korlátozódik, a mögöttes atipikus mechanizmusok teljes átdolgozásának módszere még kékis (Ismail és Shapiro, 2019).

A megsegítés formájának helyes megválasztásában jelenetős szerepet játszik az idői faktor. Közismert tény, hogy a tünetek az idő múlásával változhatnak, ugyanis az idegi hálózatok funkcionális fejlődése befolyást gyakorol a viselkedés profiljára. Gyakori jelenség, hogy az óvodáskori hiperaktivitás/impulzivitás az idősebb korú gyermekeknél erősebb figyelemzavarrá és/vagy a végrehajtó funkciók rendellenes működésévé alakulhat át (Ismail és Shapiro, 2019).

A terápiás megközelítést jelentősen befolyásolja az idegrendszer fejlődésének dinamikus jellege, szelektív sebezhetősége. Például a perinatális agyi sérülést követő motoros károsodás súlyossága és mértéke a károsodás időzítésétől függően (méhen belüli/születés utáni agyi érkatasztrófa) változó profilt mutathat gyermekenként (Jaspers, Byblow, Feys és Wenderoth, 2016).

A fenti gondolatok alapján egyértelműen körvonalazódik, hogy az atipikus fejlődés kutatása és klinikai ellátási módja egymástól elválaszthatatlan egységet képez. Habár az eltérő fejlődést magyarázó teoretikus modellek sokat tettek a probléma megértése érdekében, az emelkedő IFZ-esetekkel és a vele párhuzamosan fokozódó diverzitással úgy tűnik, hogy a jövő pedagógiájának és klinikai pszichológiájának nagy kihívása ezeknek a fiataloknak az ellátása és beillesztése lesz, amely a diagnosztikai és a terápiás kategóriák naprakész értelmezése mellett párhuzamosan a pedagógusok és a szülők töretlen támogatásával lesz lehetséges.

Györkő Enikő

PTE KPVK Illyés Gyula
Pedagógusképző Intézet, Szekszárd

Irodalom

- Agrawal, S., Rao, S. C., Bulsara, M. K. & Patole, S. K. (2018). Prevalence of autism spectrum disorders in preterm infants: A meta-analysis. *Pediatrics*, 142(3), 1–14. DOI: 10.1542/peds.2018-0134
- Arcos-Burgos M., Jain, M., Acosta, J. M., Shively, S., Stanescu, H., Wallis, D. & Muenke, M. (2010). A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication. *Molecular Psychiatry*, 15(11), 1053–1066. DOI: 10.1038/mp.2010.6
- Avni, E., Ben-Itzhak, E. & Zachor, D. A. (2018). The presence of comorbid ADHD and anxiety symptoms in autism spectrum disorder: clinical presentation and predictors. *Frontiers in Psychiatry*, 9(717), 1–12. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00717
- Boyle, C. A., Boulet, S., Schieve, L. A., Cohen, R. A., Blumberg, S. J., Yeargin-Allsopp, M., Visser, S. & Kogan, M. D. (2011). Trend in the prevalence of developmental disabilities in US Children, 1997–2008. *Pediatrics*, 127, 1034–1042. DOI: 10.1542/peds.2010-2989
- Carter, A. S., Black, D. O., Tewani, S., Connolly, C. E., Kadlec, M. B. & Tager-Flusberg, H. (2007). Sex differences in toddlers with autism spectrum disorders. *Journal Autism Disorder*, 37, 86–97. DOI: 10.1007/s10803-006-0331-7
- Congdon, E., Poldrack, R. A. & Freimer, N. B. (2010). Neurocognitive phenotypes and genetic dissection of disorders of brain and behavior. *Neuron*, 68(2), 218–230. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.10.007

- Chung, W. C. J. & Auger, A. P. (2013). Gender differences in neurodevelopmental and epigenetics. *Plügers Archiv-European Journal of Psychology*, 465(5), 573–584. DOI: 10.1007/s00424-013-1258-4
- Daniş İldikó & Gervai Judit (2007). Környezeti rizikó: életsemények felmérése. *Család, gyermek, ifjúság*, 15, 14–20.
- Dean, M., Harwood, R. & Kasari, C. (2017). The art of camouflage: gender differences in the social behaviors of girls and boys with autism spectrum disorder. *Autism*, 21, 678–689. DOI: 10.1177/1362361316671845
- Ding, B. (2015). Gene expression in maturing neurons: regulatory mechanisms and related neurodevelopmental disorders. *Acta Physiologica Sinica*, 67, 113–133.
- Ebrahimi-Fakhari, D. & Sahin, M. (2015). Autism and the synapse: emerging mechanisms and mechanism-based therapies. *Current Opinion Neurology*, 28(2), 91–102. DOI: 10.1097/wco.000000000000186
- Grace, A. A. (2010). Dopamine System Dysregulation by the Ventral Subiculum as the Common Pathophysiological Basis for Schizophrenia Psychosis, Psychostimulant Abuse, and Stress. *Neurotoxicity Research*, 18(3–4), 367–376. DOI: 10.1007/s12640-010-9154-6
- Gillberg, Ch. (2010). The ESSENCE in child psychiatry: Early symptomatic syndromes eliciting neurodevelopmental clinical examinations. *Research in Development Disabilities*, 31(6), 1543–1551. DOI: 10.1016/j.ridd.2010.06.002
- Gilger, J. W. & Kaplan, B. J. (2001). Atypical brain development: A conceptual framework for understanding learning disabilities. *Developmental Neuropsychology*, 20(2), 465–481. DOI: 10.1207/s15326942dn2002_2
- Gottesman, I. I. & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636–645. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.4.636
- Hales, R. E. (2016). *Neurodevelopmental Disorders. DSM-5 selection*. Arlington: American Psychiatric Association.
- Hansen, R. L. & Rogers, S. J. (2013). *Autism and Other Neurodevelopmental Disorders*. Arlington: American Psychiatric Publishing. DOI: 10.1176/appi.books.9781585629879
- Hansen, B. H., Oerbeck, B., Skirbekk, B., Petrovski, B. É. & Kristensen, H. (2018). Neurodevelopmental disorders: prevalence and comorbidity in children referred to mental health services. *Nordic Journal of Psychiatry*, 72(1–8), 285–291. DOI: 10.1080/08039488.2018.1444087
- Harich, B., Van der Voet, M., Klein, M., Cizek, P., Fenckova, M., Schenck, A. & Franke, B. (2020). From rare copy number variations to biological process in ADHD. *The American Journal of Psychiatry*, 175(6), 1–34. DOI: 10.1101/762419
- Hatakenaka, Y., Maeda, M., Ninomiya, H., Hachiya, K., Fernell, E. & Gillberg, C. (2020). ESSENCE-Q obtained in routine Japanese public child health check-ups may be a valuable tool in neurodevelopmental screening. *Acta Paediatrica*, 109(4), 746–773. DOI: 10.1111/apa.15029
- Hertz-Picciotto, I. & Delwiche, L. (2009). The rise in autism and the role of age at diagnosis. *Epidemiology*, 20(1), 84–90. DOI: 10.1097/ede.0b013e3181902d15
- Homberg, J. R., Kyzar, E. J., Nguyen, M., Norton, W. H., Pittman, J., Poudel, M. K. & Kalueff, A. V. (2015). Understanding autism and other neurodevelopmental disorders through experimental transnational neurobehavioral models. *Neuroscience and Biobehavioral*, 65(6), 292–312. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.013
- Homberg, J. R., Kyzar, E. J., Stewart, A. M., Nguyen, M., Poudel, M. K., Echevarria, D. J. & Kalueff, A. V. (2016). Improving treatment of neurodevelopmental disorders: Recommendations based on preclinical studies. *Expert Opinion Drug Discovery*, 11(1), 1–41. DOI: 10.1517/17460441.2016.1115834
- Hu, W. F., Chahrour, M. H. & Walsh, C. A. (2014). The diverse genetic landscape of neurodevelopmental disorders. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 15, 195–213. DOI: 10.1146/annurev-genom-090413-025600
- Ismail, F. Y. & Shapiro, B. K. (2019). What are neurodevelopmental disorders? *Current Opinion in Neurology*, 32(4), 611–616. DOI: 10.1097/wco.0000000000000710
- Jaspers, E., Byblow, W. D., Feys, H. & Wenderoth, N. (2016). The corticospinal tract: a biomarker to categorize upper limb functional potential in unilateral cerebral palsy. *Frontiers in Pediatrics*, 3(112), 1–10. DOI: 10.3389/fped.2015.00112
- Kopp, S. & Gillberg, C. (2003). Swedish child and adolescent psychiatric out-patients – a five-year cohort. *European Child Adolescent Psychiatry*, 12, 30–35. DOI: 10.1007/s00787-003-0309-3
- Korrel, H., Mueller, K. L., Silk, T., Aderson, V. & Sciberras, E. (2017). Research Review: Language problems in children with attention-deficit hyperactivity disorder – a systematic meta-analytic review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58, 640–654. DOI: 10.1111/jcpp.12688
- Mand, J. (2003). Nach dem Paradigmenwechsel. *Behinderte*, 1, 60–65.
- May, T., Ife, A., McGillivray, J. & Rinehart, N. J. (2019). Sex differences in neurodevelopmental disorders. *Current Opinion in Neurology*, 32(4), 622–626. DOI: 10.1097/wco.0000000000000714
- May, T., Sciberras, E., Brignell, A. & Williams, K. (2017). Autism spectrum disorder: updated prevalence

- and comparison of two birth cohorts in a nationally representative Australian sample. *BMJ Open*, 7:e015549. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015549
- May, T. & Williams, K. (2018). Brief report: gender and age of diagnosis time trends in children with autism using Australian medicare data. *Journal Autism Development Disorder*, 48, 4056–4062. DOI: 10.1007/s10803-018-3609-7
- Moreno-De-Luca, A., Myers, S. M., Challman, T. D., Moreno-De-Luca, D., Evans, D. W. & Ledbetter, D. H. (2014). Developmental brain dysfunction: revival and expansion of old concepts based on new genetic evidence. *Lancet Neurology*, 12, 406–414. DOI: 10.1016/s1474-4422(13)70011-5
- Newschaffer, C. J., Falb, M. D. & Gurney, J. G. (2005). National autism prevalence trends from United States special education data. *Pediatrics*, 115(3), 277–82. DOI: 10.1542/peds.2004-1958
- Pastor, P. N. & Reuben, C. A. (2008). Diagnosed attention deficit hyperactivity disorder and learning disability: United States, 2004–2006. *Vital and Health Statistics*, 10(237).
- Prior, M. (2003). Is there an increase in the prevalence of autism spectrum disorders? *Journal of Paediatrics and Child Health*, 39(2), 81–82. DOI: 10.1046/j.1440-1754.2003.00097.x
- Reiesen, A. M. (2017). How should we classify complex neurodevelopmental disorders? *Scandinavian Journal of Child and Adolescent and Psychology*, 5(1), 1-2. DOI: 10.21307/sjcapp-2017-005
- Rinehart, N. J., Cornish, K. M., & Tonge, B. J. (2010). Gender differences in neurodevelopmental disorders: autism and Fragile X syndrome. *Biological Basis of Sex Differences in Psychopharmacology*, 8, 209-229. DOI: 10.1007/7854_2010_96
- Rommelse, N. N., Franke, B., Geurts, H. M., Hartman, C. A., & Buitelaar, J. K. (2010). Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 19(3), 281–295. DOI: 10.1007/s00787-010-0092-x
- Rutter, M. (2005). Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatrica*, 94(1), 2–15. DOI: 10.1080/08035250410023124
- Rutter, M., Bishop, D. V. M., Pine, D. S., Scott, S., Stevenson, J., Taylor, E. & Thapar, A. (2008, szerk.). *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry. Fifth Edition*. Dorothy Bishop and Michael Rutter. Blackwell Publishing Ltd. 32–33. DOI: 10.1002/9781444300895
- Sayal, K., Prasad, V., Daley, D., Ford, T. & Coghill, D. (2017). ADHD in children and young people: Prevalence, care pathways, and service provision. *The Lancet Psychiatry*, 5(2), 175–186. DOI: 10.1016/s2215-0366(17)30167-0
- Schore, A. N. (2017). All our sons: the developmental neurobiology and neuroendocrinology of boys at risk. *Infant Mental Health Journal*, 38, 15–52. DOI: 10.1002/imhj.21616
- Shonkoff, J. P., Andrew, M. D. & Garner, A. S. (2012). The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *The American Academy of Pediatrics*, 129(1), 232–246. DOI: 10.1542/peds.2011-2663
- Steinhausen, H.-C., Nøvik, T. S., Baldurosson, G., Curatolo, P., Lorenzo, M. J., Rodrigues, P. & ADORE study Group. (2006). Co-existing psychiatric problems in ADHD in the ADORE cohort. *European Child and Adolescent Psychiatry Journal*, 15 (Supplement 1), 125–129. DOI: 10.1007/s00787-006-1004-y
- Tager-Flusberg, H. (2005). What Neurodevelopmental Disorders Can Reveal about Cognitive Architecture: The Example of Theory of Mind. In Carruthers, P., Laurence, S. & Stich, S., *The Innate Mind*. Oxford: Oxford University Press. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780195179675.003.0016
- Vissers, L., Gilissen, C. & Veltman, J. A. (2016). Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nature Review Genetics*, 17(1), 9–18. DOI: 10.1038/nrg3999
- Wang, T., Liu, K., Li, Z., Xu, Y., Liu, Y. & Shi, W. (2017). Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among children and adolescents in China: a systematic review and metaanalysis. *BMC Psychiatry*, 17(32), 2–11. DOI: 10.1186/s12888-016-1187-9

Absztrakt

Az atipikus fejlődést úgy definiálhatjuk, mint a veleszületett állapot és a környezeti hatások eredőjeképpen létrejött eltérő fejlődésmenetet. Egyes elméletek, amelyek kísérletet tettek az atipikus fejlődés magyarázatára, különböző módon értelmezték az etiológiai háttérnek súlypontját. Az alternatív értelmezések heterogén vizsgálati módszerekhez vezettek, amelyek hozzájárultak a fejlődési zavarok mélyebb megismeréséhez.

Ma már közzismert tény, hogy az eltérő fejlődésmenet háttérének egy része az idegrendszer fejlődési zavarához köthető, amely jelentősen befolyásolja a neurális rendszer posztnatális érését. Ez a súlyos rendellenesség számos anomáliát okoz átfedő tünetekkel, amelyek alapos ismerete nélkülözhetetlen a megfelelő gyógypedagógiai és pszichológiai terápiás eljárások kiválasztásához.