

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY

**ANDROGÉNOVÁ AKTIVITA A KOGNITÍVNE ASPEKTY
PROBLÉMOVÉHO SPRÁVANIA U DETÍ S PORUCHAMI
AUTISTICKÉHO SPEKTRA**

Diplomová práca

Bratislava, 2016

Bc. Martina Chraščová

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY

**ANDROGÉNOVÁ AKTIVITA A KOGNITÍVNE ASPEKTY
PROBLÉMOVÉHO SPRÁVANIA U DETÍ S PORUCHAMI
AUTISTICKÉHO SPEKTRA**

Diplomová práca

Študijný program:	Kognitívna veda
Študijný odbor:	2503 Kognitívna veda
Školiace pracovisko:	Katedra aplikovanej informatiky
Školiteľ:	MUDr. Anna Pivovarčiová

Bratislava, 2016

Bc. Martina Chraščová



Univerzita Komenského v Bratislave
Fakulta matematiky, fyziky a informatiky

ZADANIE ZÁVEREČNEJ PRÁCE

Meno a priezvisko študenta: Bc. Martina Chraščová
Študijný program: kognitívna veda (Jednoodborové štúdium, magisterský II. st., denná forma)
Študijný odbor: 9.2.11. kognitívna veda
Typ záverečnej práce: diplomová
Jazyk záverečnej práce: slovenský
Sekundárny jazyk: anglický

Názov: Androgénová aktivita a kognitívne aspekty problémového správania u detí s poruchami autistického spektra
Androgen activity and cognitive aspects of problem behavior in children with autism spectrum disorders

Cieľ: 1. Odhaliť vzťah medzi senzitivitou androgénového receptora a kognitívnymi aspektmi problémového správania u detí s poruchami autistického spektra.
2. Odhaliť vzťah medzi aktuálnymi hladinami testosterónu v plazme a kognitívnymi aspektmi problémového správania u detí s poruchami autistického spektra.

Anotácia: Problémové správanie, ako napr. agresia a hyperaktivita, je veľmi často prítomné u detí s poruchami autistického spektra (PAS) a môže mať výrazný vplyv na kvalitu ich života a života ich rodiny. Zvýšená androgénová aktivita bola zistená u detí s PAS, ako aj u detí s problémovým správaním vo všeobecnej populácii. V súčasnosti však existuje len veľmi málo prác skúmajúcich úlohu zvýšenej androgénovej aktivity v etiopatogenéze problémového správania u detí s PAS.

Vedúci: MUDr. Anna Pivovarčíová
Katedra: FMFI.KAI - Katedra aplikovanej informatiky
Vedúci katedry: prof. Ing. Igor Farkaš, PhD.
Dátum zadania: 21.11.2014

Dátum schválenia: 02.09.2015

prof. Ing. Igor Farkaš, PhD.
garant študijného programu

Chraščová

študent

Pivovarčíová

vedúci práce

Čestné prehlásenie

Vyhlasujem, že predloženú diplomovú prácu som vypracovala samostatne s použitím uvedenej literatúry.

Bratislava, 2016

_____ podpis

Pod'akovanie

Moje pod'akovanie patrí mojej školiteľke MUDr. Anne Pivovarčiovej za odborné vedenie, cenné pripomienky, ľudský prístup a veľkú ochotu vždy poradiť a pomôcť. Ďalej sa chcem pod'akovať Mgr. Lenke Kostovičovej, PhD. zo Slovenskej Akadémie Vied za veľmi cenné konzultácie ohľadom štatistiky a za jej drahocenný čas, ktorý mi venovala.

Abstrakt

Poruchy autistického spektra (PAS) predstavujú súbor neurovývinových ochorení charakterizovaný poruchami v oblasti sociálnej komunikácie a kognícií, so zvyčajne obmedzeným, stereotypným správaním a záujmami. Okrem týchto základných symptómov sa u jedincov s PAS veľmi často vyskytuje pridružené, problémové správanie - agresia a šebapoškodzujúce správanie. PAS a problémové správanie ako napríklad agresia majú tendenciu vyskytovať sa viac u mužského pohlavia. Androgénová aktivita je považovaná za pravdepodobný biologický rizikový faktor pre vznik týchto porúch. Teória extrémne mužského mozgu hovorí o tom, že androgény, najmä testosterón, majú významnú úlohu v komplexnej etiológii správania u detí s PAS. V neurotypickej populácii existujú takisto štúdie spájajúce agresívne správanie s vysokou androgénovou aktivitou, avšak veľmi málo štúdií skúma tento vzťah u detí s PAS. Cieľom diplomovej práce bolo odhaliť vzťah medzi aktuálnymi hladinami testosterónu, senzitivitou androgénneho receptora a kognitívnymi aspektami problémového správania u detí s PAS.

Participantami boli chlapci vo veku 3-15 rokov s diagnostikovanou PAS. Rodičia chlapcov vyplnili Dotazník problémového správania (BPI-01) zameraný na tieto aspekty: sebaoškodzujúce sa, stereotypné a agresívne správanie. Senzitivita androgénneho receptora bola určená podľa počtu opakovaní CAG tripletov na exóne 1, géne kódujúcom androgénny receptor. Hladiny testosterónu a počty opakovaní CAG boli odmerané z venóznej krvi. Naša štúdia nepotvrdila štatisticky významnú koreláciu medzi hladinami testosterónu a počtom opakovaní CAG tripletov so žiadnym zo skúmaných aspektov problémového správania. Navyše sme štatisticky významne nepotvrdili ani podmienený efekt testosterónu na správanie, nižším, stredným a vyšším počtom opakovaní CAG.

Hoci sme neobjavili signifikantnú koreláciu medzi testosterónom, senzitivitou androgénneho receptora a problémovým správaním, naše výsledky odrážajú aktuálne výskumy v neurotypickej populácii. Z pohľadu kognitívnej vedy a interdisciplinárneho prístupu, poukazujeme na možné limitácie nášho výskumu. Testosterón nemusí byť jediný hormón hrajúci úlohu v etiopatogenéze problémového správania a v budúcnosti by sa mala skúmať vzájomná interakcia medzi testosterónom a inými hormónmi/neurotransmitermi (kortizol, serotonín). Aktivita enzýmov zahrnutých v metabolizme testosterónu (5-alfa reduktáza, aromatáza) takisto ovplyvňuje výsledný androgénny efekt. Prítomnosť hematoencefalickej bariéry navyše ovplyvňuje presun testosterónu do

mozgovomiechového moku a hladiny testosterónu môžu byť rozdielne v krvi a v mozgu.

Navyše podľa kognitívnych teórií môže byť niektoré problematické správanie spôsobené špecifickým impulzom, ktorý je asociovaný s negatívnou alebo bolestivou spomienkou. Ďalšie skúmanie zamerané na komplexnú androgénovú aktivitu a psychologické aspekty problémového správania je potrebné najmä na ozrejmenie úlohy zvýšenej androgénovej aktivity v behaviorálnych a emočných problémoch u detí s PAS.

Kľúčové slová: testosterón, androgénová aktivita, poruchy autistického spektra, citlivosť androgénneho receptora, problémové správanie.

Abstract

Autism spectrum disorders (ASD) are a set of heterogeneous neurodevelopmental conditions characterized by early-onset difficulties in social communication, cognition and unusually restricted, repetitive behavior and interests. Children with ASD often present with co-occurring problem behavior (e.g. aggressive behavior and self-injury). ASD and problem behavior such as aggression exhibit an incidence that is male biased. As such, androgen activity can be considered a plausible biological risk factor for these disorders. Extreme male brain theory suggest that androgens, especially testosterone, might play a role in the complex etiology of ASD. However, there is insufficient information about the association between increased androgen activity and problem behavior in children with ASD.

Purpose of our study was to investigate a relationship between actual plasmatic testosterone levels, sensitivity of androgen receptor (AR) and cognitive aspects of problem behavior in boys with ASD. The study sample consisted of 51 boys (ages 3-15) with ASD. In all children, parents completed Behaviour Problems Inventory (BPI-01) consisted from specific sub-scales: self-injury, stereotypic and aggressive behavior. Sensitivity of AR was determined by the number of CAG repeats in the first exon of the gene encoding the AR. Total plasmatic testosterone levels and a number of CAG repeats were determined in the venous blood samples. It was found no correlation between plasmatic testosterone levels, number of CAG repeats and any of the sub-scales of BPI-01. Further, it was found that the effect of testosterone on behavior is not determined by lower, medium and higher number of CAG repeats.

Although in our study, there was found no significant association between biological parameters and problem behavior in children with ASD, our results reflect current findings in neurotypical population. In the light of cognitive science and interdisciplinary approach we point to potential limitations of current research. Testosterone might not be the only hormone that plays a role in etiopathogenesis of problem behavior in ASD and we suggest to investigate mutual interaction between testosterone and other hormones/neurotransmitters (cortisol, serotonin) in future research. Activity of enzymes involved in testosterone metabolism (5 alpha reductase, aromatase) also influences androgen effect. Moreover the presence of blood brain barrier influences transport of testosterone into cerebrospinal fluid and levels of testosterone in periphery might not reflect the testos-

terone effects in brain. Moreover, some cognitive theories suggest that a specific impulse, associated with a negative or fear memory in our brain can contribute to the etiology of problem behavior as well. Further investigation of complex androgen activity and the cognitive factors related to problem behavior might bring more clarification to the role of increased androgen activity in behavioral problems in ASD.

Keywords: testosterone, androgen activity, autism spectrum disorders, sensitivity of androgen receptor, problematic behaviour.

Obsah

Úvod.....	1
1 Androgénová aktivita	3
1.1 Testosterón.....	4
1.1.1 Metabolizmus testosterónu	4
1.1.2 Vplyv testosterónu na mozog a kognitívne funkcie.....	5
1.2 Senzitivita androgénneho receptora.....	8
2 Problémové správanie.....	9
2.1 Agresia	9
2.1.1 Definícia.....	9
2.1.2 Kognitívne teórie	9
2.2 Sebapoškodzovanie.....	10
2.2.1 Definícia.....	10
2.3 Stereotypné správanie	12
2.3.1 Definícia.....	12
3 Poruchy autistického spektra	13
3.1 Androgénová teória u detí s PAS.....	13
3.2 Problémové správanie u detí s PAS	15
3.2.1 Agresia a záchvaty hnevu u detí s PAS	15
3.2.2 Sebapoškodzovanie u detí s PAS	16
3.3. Kognícia u detí s PAS.....	16
4 Ciele práce a hypotézy	18
5 Metodika práce	19
5.1 Metódy získavania údajov	19
5.1.1 Dizajn štúdie	19
5.1.2 Meranie problémového správania (Dotazník BPI-01).....	19
5.1.3 Meranie biologických parametrov	20
5.2 Charakteristika výskumného súboru.....	20
5.3 Metódy spracovania údajov	21
6 Výsledky	24
6.1 Problémové správanie a senzitivita androgénneho receptora	24
6.2 Problémové správanie a hladiny testosterónu.....	25

6.3 Problémové správanie a kombinácia vzťahu CAG a testosterón - moderačná analýza	26
7 Diskusia	36
Záver	40
Zoznam použitej literatúry	42
Prílohy.....	53

Úvod

Hormóny v našom tele vplývajú na moduláciu mozgových štruktúr už počas prenatalného vývinu (Brook, 1999). Sú dôležitými regulátormi procesov v našom tele aj počas postnatálneho života. Vplývajú na aktiváciu neurálnych dráh a tým aj na správanie (Neave, 2008). Hormón testosterón, ktorým sa v tejto práci zaoberáme je jedným z regulátorov ovplyvňujúcich správanie a myslenie u oboch pohlaví v ich jednotlivých kognitívnych schopnostiach (Cohen-Bendahan et al., 2005).

Zvýšené hladiny testosterónu počas vnútromaternicového vývinu spôsobujú atypickú organizáciu mozgových štruktúr. Inhibujú rast ľavej hemisféry, čo má za následok vývin a rozvoj pravej (Geschwind & Galaburda, 1985). Aktivačný účinok testosterónu na mozog počas života nezávisí len od jeho zvýšených hladín ale aj od senzitivity androgénneho receptora pomocou ktorého účinkuje na cieľové tkanivo (Detera-Wadleigh & Fanning, 1994). Čím je receptor senzitívnejší, tým viac sa prejaví účinok testosterónu.

Poruchy autistického spektra (PAS) predstavujú škálu deficitov a poškodení kognitívnych funkcií. Toto neurovývinové ochorenie zahŕňa rôznu mieru porúch v komunikácii, sociálnej interakcii a empatii. Je sprevádzané najmä stereotypnými prejavmi a záujmami a celkovou zníženou schopnosťou zaradiť sa do bežného života v spoločnosti. Okrem týchto základných symptómov sa u jedincov s PAS veľmi často vyskytuje pridružené problémové správanie - agresia a sebapoškodzujúce správanie. PAS sa vyskytuje 4 až 5 krát častejšie u chlapcov ako u dievčat (Simonoff et al., 2008), čo viedlo vedcov k skúmaniu úlohy testosterónu v etiopatogenéze tohto ochorenia. Podľa teórie extrémne mužského mozgu (Baron-Cohen, 2002) zvýšené hladiny testosterónu počas prenatalného vývinu v tele matky, môžu byť jedným z faktorov participujúcim na vzniku PAS. Postnatálne zvýšené hladiny testosterónu boli takisto nájdené u detí s PAS v porovnaní s neurotypickými jedincami (Ruta et al., 2011; Schmidtova et al., 2010).

V diplomovej práci sa zaoberáme vplyvom postnatálneho účinku testosterónu v periférnej krvi prostredníctvom androgénneho receptora na kognitívne aspekty problémového správania u chlapcov s PAS. Takisto skúmame, či je vplyv testosterónu na správanie podmienený senzitivitou androgénneho receptora.

Kognitívna veda je vedecká disciplína, ktorá z rôznych interdisciplinárnych, pohľadov skúma mechanizmy myslenia a správania podložené biologickými korelátmi. Jedným zo zámerov kognitívnej vedy je tiež navrhnuť výpočtové modely týchto mechanizmov. Výskumy v ostatných rokoch poukazujú na to, že myslenie, správanie a modulácia mozgových štruktúr je prepojená s fyziologickými, antropologickými, evolučnými a inými korelátmi. Vo svojej diplomovej práci som sa rozhodla priblížiť vzťah medzi vybranými biologickými a behaviorálnymi aspektami u detí s poruchami autistického spektra a poukázať na dôležitosť interdisciplinárneho bio-behaviorálneho výskumu vo svetle kognitívnej vedy.

1 Androgénová aktivita

Hormóny sú veľmi dôležitou súčasťou regulačného systému každej ľudskej bytosti. Regulačný systém ľudského tela, okrem toho, že zaručuje stálosť vnútorného prostredia (homeostázu), ovplyvňuje tvorbu neurálnych dráh v mozgu pred aj po narodení jedinca, moduluje kognitívne funkcie a emócie, čo sa prejaví na celkovom správaní človeka (Neave, 2008).

Hormóny slúžia v našom tele ako regulátory. Šíria chemickú signalizáciu medzi jednotlivými bunkami alebo skupinami buniek, čím ovplyvňujú ich činnosť. Tieto hormonálne molekuly vznikajú v endokrinných žľazách a sú najčastejšie transportované krvou. Hormóny ovplyvňujú bunky, ktoré obsahujú pre ne špecifický receptor. Receptory sa zvyčajne nachádzajú na povrchu bunky (napr. pre peptidové hormóny) alebo vo vnútri bunky (napr. pre steroidné hormóny). Hormón sa na daný receptor naviaže a spúšťa kaskádu dejov vo vnútri bunky, ktorá má za následok špecifickú odpoveď bunky (napr. zmena funkcie resp. štruktúry bunky) (Rashid et al., 2009).

V ľudskom tele sa nachádza veľmi veľa rôznych druhov hormónov. Každý z týchto hormónov má inú funkciu. V našej práci sme sa zamerali najmä na pohlavné hormóny, ktorých primárnou funkciou je správny vývoj a fungovanie pohlavných orgánov, sekundárnych pohlavných znakov a celkové, nielen sexuálne, správanie jedinca. Pohlavné hormóny okrem toho regulujú vývin mozgu už v prenatálnom období a vplývajú na niektoré nervové dráhy, ktorých aktivácia sa prejaví až počas puberty, alebo dokonca v dospelosti (Brook, 1999).

Pohlavné hormóny z chemického hľadiska patria do skupiny steroidov a delia sa na tri hlavné skupiny: androgény, estrogény a progestagény. Okrem toho, pohlavné hormóny delíme na prevažne mužské a prevažne ženské, pretože daný hormón sa môže tvoriť u oboch pohlaví, avšak v inom množstve. Najznámejším, prevažne mužským hormónom je testosterón, ktorý patrí do skupiny androgénov. Medzi prevažne ženské hormóny radíme estradiol zo skupiny estrogénov a progesterón patriaci k progestagénom (Guerriero, 2009).

1.1 Testosterón

Hormón testosterón je jedným z najvýznamnejších regulátorov ovplyvňujúcich správanie a myslenie u oboch pohlaví v ich jednotlivých kognitívnych schopnostiach. Aj napriek tomu, že testosterón je považovaný za typicky mužský hormón, pravdou je, že sa vyskytuje u oboch pohlaví, avšak v rôznom množstve a v inej metabolizovanej forme. Muži produkujú viac testosterónu ako ženy, ale ženy sú na jeho vplyv oveľa citlivejšie (Lobotsky et al., 1964). Testosterón je súčasťou komplexnej androgénovej aktivity každého jedinca.

1.1.1 Metabolizmus testosterónu

Testosterón je považovaný za jeden z hlavných mužských androgénov, látok, ktoré stimulujú alebo riadia pohlavné znaky človeka. U mužov takmer všetok cirkulujúci testosterón vytvárajú Leydigove bunky v semenníkoch (Brown-Séquard, 1889). Zvyšnú, malú časť, produkuje kôra nadobličiek (Wu et al., 2010) alebo bunky mozgu (Matsunaga et al., 2002). U žien sa tvorí v menšom množstve vo vaječníkoch a nadobličkách. Testosterón patrí do skupiny steroidov, ktorých syntéza je podmienená cholesterolom metabolizovaným v endoplazmatickom retikule buniek (Brown-Séquard, 1889).

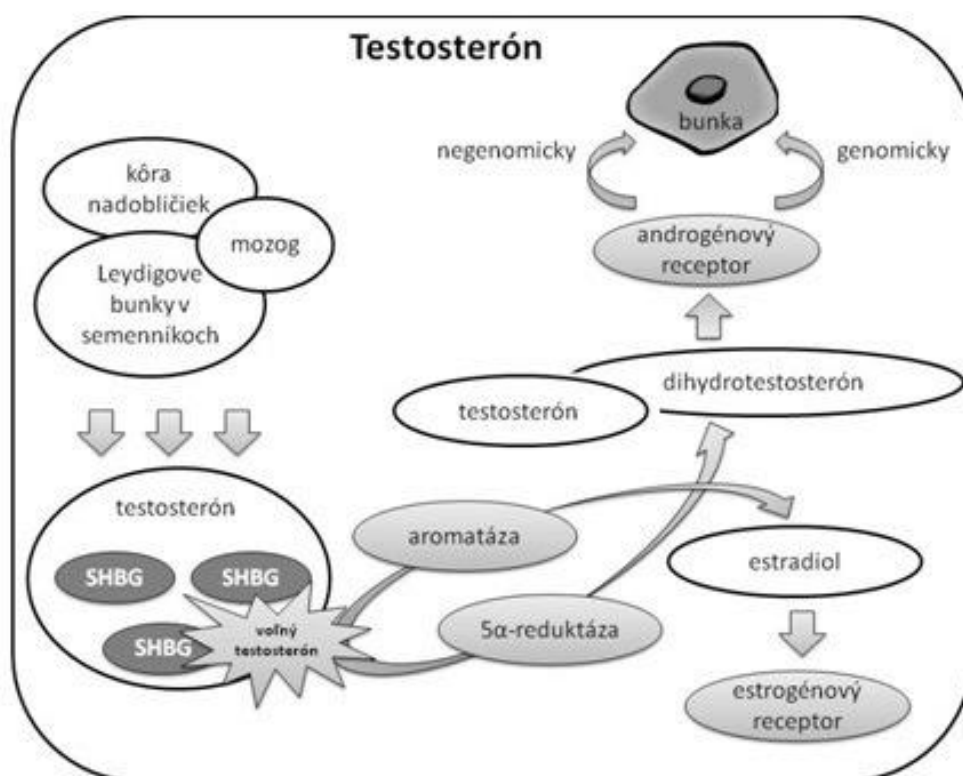
Až 98% testosterónu v tkanivách a telesných tekutinách je viazaný na sex hormone binding globulínu (SHBG), alebo albumín. Takáto viazaná forma testosterónu je v našom tele pasívna. Zvyšné 2% tvorí voľný alebo aktívny testosterón, ktorý je transportovaný do tkanív a má biologický vplyv na bunku (Belgorosky & Rivarola, 1987). Voľný testosterón môže v tkanive metabolizovať pomocou enzýmu 5-alfa reduktázy na dihydrotestosterón (DHT) (Zhu & Imperato-McGinley, 2009), alebo pomocou enzýmu aromatázy (P450) na ženský pohlavný hormón estradiol (Carreau et al., 2003). Obe metabolizované formy, DHT aj estradiol, majú rôznu mieru účinku a iný cieľový receptor pôsobenia (metabolizmus testosterónu pozri obr. 1).

Estradiol pôsobí na estrogénový receptor bunky. Naopak, DHT a testosterón vplýva na androgénny receptor genomicky alebo negenomicky. Negenomický vplyv je krátkodobý a vplýva na látkovú výmenu bunky, ako je napríklad tok kalcia. Genomický

vplyv je dlhodobejší a testosterón/DHT tak pomocou androgénneho receptora priamo vplýva na DNA a reguluje i expresiu génov (Davis et al., 2011).

1.1.2 Vplyv testosterónu na mozog a kognitívne funkcie

Rast a vývoj mozgu je ovplyvňovaný hormónmi už počas prenatálneho vývinu. Tento účinok sa nazýva organizačný. Vo vedeckom výskume zameranom na vplyv testosterónu a jeho metabolitov na modulovanie mozgových štruktúr sa v posledných rokoch čoraz viac približujeme k jeho lepšiemu porozumeniu. Bol dokázaný vplyv pohlavných steroidov na gliove bunky mozgu. Taktiež sa ukázalo, že pohlavné steroidy zvyšujú počet synaptických spojení a dendritových výbežkov neurónov (Cook et al., 2002; Romeo et al, 2004).



Obrázok 1 Metabolizmus testosterónu

Už v roku 1988 bolo objasnené, že genomický účinok testosterónu môže mať za následok zmenu rýchlosti možnej odpovede neurónu na prichádzajúcu informáciu (Fink et al., 1988). Štúdie z ostatných rokov tento poznatok potvrdili a doplnili ďalšími objavmi.

Bolo zistené, že vplyv testosterónu na mozgové štruktúry je oveľa komplexnejší a významnejší ako sme predpokladali. Testosterón ovplyvňuje formovanie mozgových

oblastí a stratu synaptických spojení medzi neurónmi, rast nervových buniek, ich migráciu, metabolizmus neurotransmiterov a celkovú neurálnu aktivitu a teda nepriamo aj správanie. Toto bolo dokázané najmä na štúdiách s hlodavcami (Matsumoto, 2001; Matsumoto, 2005; MacLusky et al., 2006; Zehr et al., 2006) a neskôr aj u ľudí (Cohen-Bendahan et al., 2005; Hines, 2010; Ngun et al., 2010).

Neurálne dráhy v mozgu sa formujú vplyvom organizačného účinku testosterónu. Tento efekt má za následok to, že neuróny sú potom senzitívnejšie na aktivačné účinky testosterónu, čo sa nemusí prejaviť bezprostredne po narodení, ale kedykoľvek počas života. Aktivačný vplyv testosterónu na modulovanie určitej neurálnej dráhy má za následok formovanie správania jedinca (Cohen-Bendahan et al., 2005; Hines, 2010; Ngun et al., 2010).

U ľudí k takémuto formovaniu a organizácii dráh mozgu dochádza počas perinatálneho vývinu dieťaťa. Počas 8. až 24. týždňa tehotenstva sú hladiny testosterónu v plodovej vode matky zvýšené (Collaer & Hines, 1995). Práve toto obdobie je kritické pre normálne fungovanie centrálnej nervovej sústavy a celkové psychické zdravie človeka. Vyššie hladiny androgénov počas perinatálneho vývinu dieťaťa majú vplyv na diferenciáciu pravej a ľavej hemisféry mozgu. Vysoké hladiny počas tohto obdobia spomaľujú rast ľavej hemisféry. Druhá, pravá hemisféra je spájaná s priestorovou orientáciou, logickým uvažovaním, dominanciou ľavej ruky, emóciami a ďalšími funkciami (Geschwind & Galaburda, 1985).

Nasledujúca etapa zvýšených hladín testosterónu je významná z hľadiska vplyvu tohto hormónu na mozog. Prichádza približne 3 mesiace po narodení. V tomto období sú hladiny testosterónu u chlapcov približne rovnako vysoké ako v dospelosti. Aj keď vplyv testosterónu na mozog v tomto období nie je úplne zrejmý, predpokladá sa, že ustáli neurálne dráhy mozgu pre budúce roky života (Swaab, 2007).

Obdobie puberty je známe najmä hormonálnymi zmenami. Výnimkou nie je ani testosterón, ktorý aj v tomto období života zohráva svoju dôležitú úlohu. Ľudský mozog je počas puberty citlivý na aktivačný efekt hormónov produkovaných pohlavnými žľazami (Ahmed et al., 2008). Tieto veľké zmeny v mozgových štruktúrach počas puberty boli objavené pomocou funkčných zobrazovacích metód mozgu. V oblastiach známych ich veľkým počtom steroidných receptorov, ako sú hypotalamus, talamus, amygdala

a hipokampus, boli zaznamenané zmeny v reorganizácii vplyvom steroidných hormónov (Bramen et al., 2011; Gogtay & Thompson, 2010).

Nové poznatky priniesli aj štúdie so zvieratami. Pomocou štúdie na škrečkoch, bolo objavené, že v období puberty sa v mozgu odohrávajú významné zmeny axonálnych spojení a s tým spojený rast dendritov (Cooke et al., 2007). Navyše v amygdale, časti mozgu zodpovednej najmä za emócie, sa preukázal nárast androgénnych receptorov v bunkách. Naopak, v tejto oblasti bol zaznamenaný pokles buniek špecifických pre sexuálny dimorfizmus (Ahmed et al., 2008; Romeno et al., 2000).

Testosterón dopomáha k rastu bielej hmoty v rámci celého mozgu a v oblastiach spájajúcich frontálnu a temporálnu mozgovú kôru. Tieto oblasti sú zodpovedné za typické výkyvy správania u dospievajúcej mládeže, ktoré napríklad zahŕňa sociálne interagovanie, zníženú kognitívnu kontrolu a podobne (Blakemore, 2008; Olson et al., 2009).

Výskum sa v posledných rokoch zameriava nielen na skúmanie vplyvu testosterónu na mozog z fyziologického hľadiska, ale aj na vplyv testosterónu na niektoré kognitívne funkcie ako napríklad priestorovú orientáciu (Janowsky, 1994). Meranie priameho vplyvu testosterónu na daný kognitívny fenomén je však veľmi komplikovaný a náročný proces, pretože jeho aromatizované produkty ako je napríklad estradiol tiež zohráva svoju úlohu v modulovaní mozgových štruktúr a teda aj vo formovaní kognitívnych funkcií.

Rozdiely medzi pohlaviami sú zjavné ako aj v živočíšnej ríši, tak aj u ľudí. Tým, že muži a ženy majú rôznu koncentráciu jednotlivých pohlavných hormónov, čo má za následok aj rozdielny vývin mozgu, sa samozrejme líšia aj v úspešnosti v kognitívnych úlohách. Napríklad muži sú lepší v úlohách týkajúcich sa priestorového myslenia na rozdiel od žien (Collins, 1997). Ženy však predbehnú mužov vo verbálnych úlohách (Halpern, 1992). Počas fonologického testu im výskumníci merali mozgovú aktivitu pomocou funkčnej magnetickej rezonancie (MRI). Bolo preukázané, že počas fonologického testu, v ktorom ženy excelujú, mali muži menšiu mozgovú aktiváciu v mozgových centrách reči ako ženy (Gur et al., 2000).

Okrem rozdielov medzi pohlaviami, sú aj iné faktory, ktoré vplývajú na výkon v kognitívnych úlohách, napríklad vek. U väčšiny starších mužov bol zaznamenaný pokles v kognitívnych schopnostiach a taktiež sa preukázali zmeny nálad, pod čo sa môže opäť podpísať rozdielne pôsobenie pohlavných hormónov. Na základe týchto zistení sa

predpokladá, že kognitívne fenomény ako priestorové myslenie a nálada sú negatívne ovplyvnené zníženými hladinami androgénov, čo je spôsobené vekom či hypogonadizmom – zníženou schopnosťou pohlavných žliaz produkovať tieto hormóny (Janowsky, 1994). Hypogonadizmus je vo všeobecnosti spájaný s depresiami (Wang, 1996).

Priestorová predstavivosť nie je jedinou, kognitívnou funkciou, v súvislosti s ktorou bol preukázaný priamy vplyv testosterónu na kogníciu človeka. Bolo dokázané, že okrem kognitívnych funkcií, testosterón ovplyvňuje aj emočné prežívanie. Nízke hladiny testosterónu v krvi sú spájané s depresiou (Burris 1992; Wang, 1996).

V ostatných rokoch sa testosterón a jeho úloha v mozgu stáva predmetom skúmania čoraz väčšieho počtu štúdií. Aj napriek tomu, že bola objavená funkcia testosterónu v niektorých oblastiach mozgu, stále je jeho účinok oveľa širší naprieč celému životnému spektru. Preto vedcom ostáva ešte mnoho nezodpovedaných otázok, čo všetko testosterón zapríčiňuje a aké zmeny dokáže v ľudskom tele dokáže spôsobiť.

1.2 Senzitivita androgénneho receptora

Každá skupina hormónov má pre ňu typický receptor. Androgény účinkujú na bunku pomocou androgénneho a estrogény pomocou estrogénneho receptora. Na androgénny receptor sa viaže práve testosterón, ktorého účinok závisí najmä od senzitivity tohto receptora (Detera-Wadleigh & Fanning, 1994). Androgénny receptor je kódovaný génom, ktorý obsahuje 8 exónov a nachádza sa na chromozóme X (Choong & Wilson, 1998). Gén sa vyskytuje vo forme opakujúcich sa tripletov, s priemerným počtom opakovaní od 11 do 35 u zdravej populácie (Greenland & Zajac, 2004). Čím nižší počet opakovaných tripletov tento gén obsahuje, tým je androgénny receptor citlivejší a naopak, čím je vyšší počet opakovaní, tým je androgénny receptor menej senzitívny (Tut et al., 1997). Od senzitivity androgénneho receptora závisí aj účinok testosterónu, ktorý sa na neho viaže. Ak je receptor senzitívnejší, testosterón má väčší vplyv na cieľové tkanivá (Detera-Wadleigh & Fanning, 1994).

2 Problémové správanie

Pre problémové správanie sa ťažko hľadá jednotná definícia, pretože existuje veľa rozličných foriem a problematických prejavov správania. Takisto sa problémové správanie inak posudzuje u detí, dospievajúcich a dospelých ľudí, ako aj u zdravého človeka a človeka s nejakou poruchou. Vo všeobecnosti je však problémové správanie také správanie, ktoré sa v rámci danej situácie odlišuje od bežného, normálneho správania. Takýmto správaním daný jedinec spôsobuje ťažkosti sebe alebo svojmu okoliu. Aj napriek tomu, že je veľmi veľa prejavov, dokonca diagnóz spadajúcich pod pojem problémového správania, pre účely tejto práce si definujeme len niektoré z nich.

2.1 Agresia

2.1.1 Definícia

Pojem agresia je v medicíne, psychológii, či rôznych iných vedách definovaný rozličnými spôsobmi. Vo väčšine definícií sa však objavuje spoločný znak, a to ten, že agresia je správanie voči niekomu alebo niečomu so zámerom ublížiť (Bushman & Anderson, 2001). Okrem toho, páchatel by mal veriť, že jeho správanie vedie k poškodeniu cieľa, a že cieľ je motivovaný jeho činu zabrániť (Baron & Richardson, 1994; Berkowitz, 1993; Green, 2001).

Z hľadiska zámeru páchatela rozdeľujeme agresiu na reaktívnu a proaktívnu. Reaktívna agresia, nazývaná aj afektívna alebo nepriateľská, je podmienená zlosťou, často krát bezohľadná, impulzívna a s konečným motívom poškodiť cieľ. Vzniká ako reakcia na nejakú vnímanú provokáciu. Naopak, proaktívna agresia, nazývaná ako inštrumentálna alebo aktívna, vychádza z úmyslu páchatela získať nejaký cieľ, iný než poškodzovanie obete (Anderson & Bushman, 2002; Berkowitz, 1993; Green, 2001).

2.1.2 Kognitívne teórie

Agresiu možno vysvetliť aj pomocou kognitívnych teórií. Jedna z kognitívnych teórií podľa (Anderson & Bushman, 2002; Berkowitz, 1993) hovorí o tom, že averzívne udalosti ako je frustrácia, provokácia, hlasné zvuky, nepríjemné teploty prostredia, alebo pachy majú vplyv na agresiu. Pôsobenie týchto podnetov je podporované negatívnymi zážitkami. To automaticky stimuluje a ovplyvňuje naše myšlienky, spomienky, expresívne

motorické reakcie a psychiku. Náš mozog na takéto udalosti odpovedá v zmysle „fight or flight“ efektu- bojuj alebo uteč. Myšlienkové asociácie spájané s bojom vedú k primitívnym pocitom hnevu, a naopak, asociácie spájané s útekem vedú k pocitom strachu (Anderson & Bushman, 2002). Tento mechanizmus je v našom mozgu hnacou silou agresívnych prejavov.

Podľa kognitívnej neoasociačnej teórie (Anderson & Bushman, 2002; Collins & Loftus, 1975) podnety, ktoré prijmem počas averzívnej, nepriaznivej udalosti sú v pamäti asociované spolu s kognitívnymi, behaviorálnymi a emočnými reakciami vyvolanými touto udalosťou. Napríklad slovo zbraň je v našej pamäti uložená v sémantickej oblasti nášho mozgu, je asociovaná s obrazmi, zvukmi a zážitkami, ktoré sme v súvislosti s touto vecou zažili v minulosti a predstavami, ktoré sme si vytvorili. Pri slove zbraň nám automaticky napadne asociácia ako je bolesť, vražda, strelba, strach, a podobne. Každým našim novým zážitkom sa väzba medzi slovom zbraň a jednotlivými pojmami a zážitkami posilní. Teda pri pomyslení na dané slovo sa nám automaticky aktivujú spomienky a predstavy spojené s daným predmetom, niektoré sú silnejšie a niektoré sú naopak, slabšie. Ľudia, ktorí cítia bolesť alebo nepriateľstvo silnejšie pociťujú agresiu (Anderson et al., 1998; Anderson & Bushman, 2002).

Agresívne konanie môže byť ovplyvnené aj vyššími kognitívnymi procesmi. Ľudia posudzujú svoje konanie na základe motivácie, zvažujú dôsledky a sú ovplyvnení vnútornými pocitmi. Myšlienka produkuje odlišné pocity hnevu a strachu. Môže tiež potlačiť alebo posilniť akčné spojenia asociované s týmito pocitmi. Kognitívna neoasociačná teória poskytuje mechanizmus pre vysvetlenie príčiny vzniku agresie v dôsledku nepriaznivej udalosti cez negatívnu reakciu, avšak tento model bol demonštrovaný najmä pre nepriateľský typ agresie (Anderson & Bushman, 2002).

2.2 Sebapoškodzovanie

2.2.1 Definícia

Sebapoškodzovanie je definované ako úmyselné, opakované poškodzovanie časti svojho tela, avšak bez samovražedných úmyslov. Sebapoškodzovaním si osoba úmyselne spôsobuje fyzické zranenia. Môže ísť napríklad o rezanie sa, škrabanie sa do krvi, popáleniny, bodné zranenia, vytrhávanie si vlasov a podobne (Favazza & Rosenthal,

1993). Keďže sa tieto prejavy opakujú, sebapoškodzovanie zaraďujeme medzi stereotypné správanie. Účelom tohto správania je vo väčšine prípadov uvoľnenie psychického a s tým súvisiaceho emocionálneho napätia. Okrem toho, že sebapoškodzovanie je považované za samostatnú diagnózu, vo väčšine prípadov je toto ochorenie spájané s depresiami, bipolárnou poruchou, autizmom, mentálnou retardáciou a inými (Hawton et al., 1999; Joyce et al., 2010; Meltzer et al., 2000).

Sebapoškodzovanie sa vyskytuje u ľudí ako forma vyrovnávacieho sa mechanizmu s problémami, ktoré môžu byť psychické, sociálne alebo fyziologické. Častými príčinami sú neschopnosť prebrať kontrolu nad sebou samým, problémy v rodine alebo poruchy metabolizmu serotonínu a depresie. Sebapoškodzovanie človeku, ktorý ním trpí pomáha uvoľniť psychické napätie, potrestať sa alebo získať kontrolu nad sebou samým. Mnoho z pacientov nepociťuje pri sebapoškodzovaní bolesť, ale skôr fyzickú úľavu, či dokonca vzrušenie (Klonsky, 2007).

Sebapoškodzovanie sa u pacienta najčastejšie prvýkrát vyskytne medzi 12. a 24. rokom života (Favazza & Conterio, 1989). Niektoré štúdie potvrdili, že sebapoškodzovanie sa v populácii vyskytuje prevažne viac u žien ako u mužov (Zlotnick et al., 1999). Iné štúdie preukázali, že neexistujú žiadne významné rozdiely vo výskyte sebapoškodzovania u oboch pohlaví (Briere & Gil, 1998; Stanley et al., 2001). Väčšina ľudí trpiacich sebapoškodzovaním s tým dokázu prestáť sami (Walsh & Rosen, 1988). Ak sebapoškodzovanie prerastie do človekom neovládateľných rozmerov a takýto jedinec nevyhľadá odbornú lekársku pomoc, môže sa to skončiť aj smrťou (Favazza, 1998). Práve preto je dôležité tieto prejavy včas podchytiť.

2.3 Stereotypné správanie

2.3.1 Definícia

Stereotypné správanie je definované ako súbor opakujúcich sa črt, nielen v správaní a teda vonkajšom prejave jedinca ale prejavuje sa aj na celkovom vnímaní prostredia. Typické znaky stereotypného správania je opakovanie tých istých viet alebo pohybov, nadmerné sledovanie rutiny a ťažké znášanie zmien, veľmi intenzívny a sústredený záujem na jeden objekt alebo činnosť a obzvlášť nízka alebo vysoká reaktivita a jemné motorické deficity (Kanner, 1943).

Podľa vývojovej psychológie a literatúry zaoberajúcej sa poruchami autistického spektra, stereotypné správanie, najmä opakujúce sa pohyby, je tradične považované za "nezrelé" správanie, ktoré je však bežnou súčasťou ranného vývoja každého dieťaťa približne medzi 2-4 rokom života. U detí s PAS toto správanie pretrváva dlhšie, než je obvyklé (Leekam et al., 2011).

3 Poruchy autistického spektra

Poruchy autistického spektra (PAS) sú jednou z najčastejších porúch mentálneho vývoja. V súčasnosti je prevalencia autizmu 1% detskej populácie (Lai et al., 2014). PAS je neurovývinové ochorenie charakterizované poruchami v oblasti sociálnej interakcie, verbálnej a neverbálnej komunikácie a obmedzeným, stereotypným správaním a záujmami. Prítomný býva určitý stupeň celkového narušenia kognitívnych funkcií. Deficity sa vyskytujú v rôznej miere či závažnosti a vplyvajú na život a fungovanie človeka v spoločnosti. Preto hovoríme o poruche autistického spektra (PAS). Prejavy sa menia vekom a často veľmi dramaticky (Howlin et al., 2011).

PAS sa väčšinou u dieťaťa prejaví v priebehu prvých troch rokov života. Toto spektrum zahŕňa diagnózy uvádzané podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb (World health organization, 2012) ako klasický (detský) autizmus, atypický autizmus a Aspergerov syndróm. Prvé náznaky sa môžu objaviť v období, keď by dieťa malo začať rozprávať, no namiesto reči používa iné spôsoby ako komunikovať. Sociálne deficity sa prejavia až neskôr. U menších detí s PAS sa začínajú objavovať črty ako vyhýbanie sa očnému kontaktu, uzavreté, prípadne žiadne emočné prejavy a pod. Príznaky, ktoré rodičovi alebo psychológovi napovedia, či sa u dieťaťa vyskytuje PAS, sú veľmi rozmanité a individuálne. Preto uvádzame len niektoré z nich.

U jedincov s PAS sa často vyskytujú okrem základných príznakov PAS aj iné pridružené problémy. Deti s PAS sa vyznačujú emocionálnymi problémami a problémami v správaní ako sú agresia, hyperaktivita, úzkosť a sú citlivé voči vonkajším podnetom. Tri štvrtiny detí s PAS má mentálnu retardáciu a u všetkých detí s klasickou PAS sa objavuje oneskorený nástup reči. PAS sa štvornásobne viac vyskytuje u chlapcov, než u dievčat (American Psychiatric Association, 2000). Práve preto, že PAS je choroba podložená genetickými korelátmi a je považovaná za poruchu neurálneho vývoja s vážnymi deficitmi v sociálnom správaní, poskytuje vedcom stále nezodpovedané otázky pre výskum neurobiologického pôvodu sociálnej komunikácie u týchto ľudí (Lord et al., 2000).

3.1 Androgénová teória u detí s PAS

Androgénová teória hovorí o tom, že jedným z faktorov podieľajúcim sa na vzniku porúch autistického spektra sú zvýšené hladiny testosterónu v plodovej vode matky počas

prenatálneho vývinu (Bohm et al., 2007; Auyeung, 2009). Výskumné tímy ako Falter et al., (2009), Baron-Cohen, (2002), predpokladajú, že hormonálne zmeny vplyvajú na vývin mozgu v ranných štádiách plodu a túto teóriu popisujú ako teóriu extrémne - mužského mozgu, ktorá by mohla vysvetliť väčšie zastúpenie mužov ako aj neurobiologické zmeny a množstvo iných faktorov.

Už dávno bolo preukázané, že pohlavný dimorfizmus medzi mužom a ženou môže vychádzať z lateralizácie hemisfér. Na základe toho sa ženy a muži, okrem primárnych pohlavných znakov, líšia v správaní, kognitívnych úlohách a množstve iných oblastí (Hines & Shipley, 1984). Takisto sa zistilo, že nárast hladín testosterónu v plodovej vode matky ovplyvňuje rast a vývoj hemisfér. Pod pôsobením testosterónu je ľavá hemisféra inhibovaná a pravá, naopak excitovaná (Geschwind & Galaburda, 1985). Na základe tohto objavu výskum v tejto oblasti napredoval aj naďalej. Telesná asymetria, preferencia ľavej ruky a asymetrická lateralizácia je spájaná s mužským mozgom a autizmom (Fein et al., 1985; McManus et al., 1992; Satz et al., 1985; Soper et al., 1986).

Teória extrémne mužského mozgu zapadá do siete viacerých poznatkov. Mužský mozog je hmotnosťou ťažší ako ženský. Mozog autistu je však ešte ťažší ako typický mužský mozog (Harden et al., 2001). Amygdala, časť mozgu zodpovedná najmä za emočné prejavy je tiež väčšia u chlapcov v porovnaní s dievčatami (Giedd et al., 1996). Deti s PAS majú zväčšenú amygdalu (Hazlett et al., 2005), čo je takisto v súlade s teóriou mužského mozgu u autistov.

Prenatálne hladiny testosterónu sa u ľudí môžu zistiť priamo odberom plodovej vody, avšak táto metóda má svoje limity. Z etických dôvodov sa vzorky plodovej vody odoberajú jedine amniocentézou, indikovanou z klinických dôvodov. Amniocentéza sa matkám však väčšinou robí v pokročilejšom veku, kedy je zvýšené riziko genetických ochorení. Vzorky sa nezískavajú náhodným výberom, navyše, väčšina z nich ani nemôže byť použitá na výskumné účely (Auyeung et al., 2009).

Nepriamo na prenatálne hladiny testosterónu poukazuje pomer 2D:4D- pomeru dĺžky druhého a štvrtého prstu na ruke. Čím je tento pomer nižší, tým boli prenatálne hladiny testosterónu vyššie a naopak (Manning et al., 1998). U mužov je pomer medzi dĺžkou 2. a 4. prstu nižší ako u žien. Deti s PAS preukazovali ešte nižší 2D/4D pomer, čo

naznačuje nárast hladín testosterónu počas ich prenatálneho vývinu (Manning et. al. , 2001; Milne et al., 2006) a je takisto v súlade s teóriou extrémne mužského mozgu.

V rámci pohlavného dimorfizmu u zdravých ľudí je známe, že muži sú v svojom myslení viac systematickí a ženy sú viac empatické (Baron-Cohen, 2003). U detí s PAS je silne výrazná systematizácia a veľmi slabá empatia, čo bolo potvrdené aj výskumom s meraním hladín testosterónu zo vzoriek z amniocentézy (Auyeung et al., 2006; Chapman et al., 2006; Knickmeyer et al., 2006).

V súčasnosti sa výskum zameriava nielen na hladiny testosterónu v krvi, alebo amniotickej tekutine, ale aj na celkovú androgénovú aktivitu u pacientov s PAS a hľadá koreláty androgénov s ich správaním.

3.2 Problémové správanie u detí s PAS

Deti s PAS trpia vážnymi emočnými poruchami a problémami v správaní najmä agresiou, hyperaktivitou, úzkosťou a depesiou. Psychiatrické problémy bývajú diagnostikované až u dvoch tretín týchto detí. Najčastejšie trpia poruchou pozornosti sprevádzanou hyperaktivitou (ADHD), úzkostnými poruchami, citovými poruchami, poruchami opozičného vzdoru a depesiou (Ghaziuddin, 2005; Simonoff et al., 2008; White et al., 2009). Tieto psychiatrické komorbidity vyskytujúce sa u detí s PAS značne zhoršujú ich funkčné príznaky a sú veľmi častou príčinou dlhodobej hospitalizácie alebo pobytu v ústavnom zariadení.

Psychický stav závisí aj od inteligencie jedinca. Približne 70% autistov má intelektovú poruchu (mentálnu retardáciu) (Bodfish et al., 2000). Mentálna retardácia zvyšuje riziko klinickej depresie (Reiss & Rojahn, 1993). Tieto výsledky však boli zistené najmä u mládeže a dospelých s PAS, keďže samotná depresia sa veľmi ťažko diagnostikuje u menších detí (George et al., 1994).

3.2.1 Agresia a záchvaty hnevu u detí s PAS

Agresia sa u detí s PAS a celkovo u autistov vyskytuje veľmi často. U detí s mentálnou retardáciou agresia pozitívne koreluje s pohlavím, s vekom a expresívnou komunikáciou (Ando & Yoshimura, 1978; McClintock et al., 2003). PAS v kombinácii s mentálnou retardáciou je spájaný s vyšším výskytom záchvatov hnevu, agresie a ničenia

majetku (Ando & Yoshimura, 1979; McClintock et al., 2003). V prípadovej štúdii sa dokonca preukázal aspekt agresívneho správania ako dôsledok deficitu empatie (Ghaziuddin et al., 1991).

Záchvaty hnevu sa aj u neurotypických detí vyskytujú veľmi často. Postupne slabnú a strácajú sa spolu s narastajúcim vekom dieťaťa (Bhatia et al., 1990). Záchvaty hnevu, najmä u mentálne retardovaných ľudí, silne korelujú s výskytom agresie (Bihm et al., 1998). V prípade autistov neboli zistené žiadne rozdiely v IQ a veku v porovnaní so skupinou detí so záchvatmi a bez záchvatov hnevu. Záchvaty hnevu však viac prevládali u detí s PAS ako u detí s mentálnou retardáciou (Ando & Yoshimura 1978; Ando & Yoshimura 1979a). Predpokladá sa, že deti s PAS sú náchylnejšie na záchvaty hnevu, keď sa zmení ich denný stereotyp, prípadne keď sa im buď zamietne alebo sa od nich vyžaduje nejaká aktivita (Dominick et al., 2007).

3.2.2 Sebapoškodzovanie u detí s PAS

Výskum sebapoškodzujúceho sa správania sa orientuje najmä na deti s mentálnou retardáciou a špeciálne autistom je venovaný len zlomok týchto publikácií (McClintock et al., 2003). Ľudia s mentálnou retardáciou a autistickými črtami vykazujú vyšší výskyt sebapoškodzujúceho sa správania (Bodfish et al., 2000; Collacott et al., 1998; Schroeder et al., 1978). U ľudí s PAS je prevalencia výskytu sebapoškodzovania od 20% do 70% v závislosti od IQ a veku pacienta. Takisto sa preukázalo, že autisti s mentálnou retardáciou sa viac sebapoškodzujú ako autisti bez mentálnej retardácie (Bartak & Rutter, 1976). U dieťaťa s PAS schopnosť komunikácie, socializácie, predikuje nižší výskyt sebapoškodzovania (Baghdadli et al., 2003).

3.3 Kognícia u detí s PAS

Vo všeobecnosti je známe, že u detí s PAS sa vyskytujú deficity v ich percepcii, teda zmyslovom vnímaní svojho okolia. Kognitívnych fenoménov v oblasti správania poznáme mnoho. My sa budeme v tejto kapitole venovať iba tým, ktoré vysvetľujú špecifické autistické správanie ako napríklad pozornosť, rozpoznávanie tvárí, sociálna empatia, motorika a iné. V globále platí, že kognitívne schopnosti závisia od závažnosti diagnostikovaného autizmu. Takisto zlepšenie IQ pacienta koreluje so znížením jeho autistických príznakov (Itzhak et al., 2008).

Pre deti s PAS je charakteristická ich selektívna pozornosť, teda filtrovanie informácií. Autisti venujú pozornosť len veciam, ktoré ich zaujmú a zvyšok informácií z prostredia ostáva v pozadí ich vnímania. Dá sa povedať, že trpia deficitom sústredenej pozornosti (Kaland et al., 2008).

Autisti majú problémy s percepciou nielen v oblasti pozornosti, ale aj s rozpoznávaním tvári. Zistilo sa, že tento problém spôsobuje abnormálne usporiadanie kortikálnej siete v oblasti mozgu zodpovednej za rozpoznávanie tvári (Koshino et al., 2008). Tým sa preukázalo, že tento problém má konkrétne fyziologické opodstatnenie.

Typickou črtou detí s PAS je aj problém s koordináciou a s gestikuláciou (Dewey et al., 2007). Tieto prejavy sú pre nich zväčša opakujúce sa, stereotypné a strategické. Takisto sa preukázali problémy s jemnou motorikou (Glazebrook et al., 2008). Aj napriek tomu, bolo zistené, že s celkovým percepčným vnímaním pohybu autisti problém nemajú (Vandenbroucke et al., 2007).

Jedným z najaktuálnejších kognitívnych fenoménov sú zrkadliace neuróny, ktoré v oblasti kognitívnej neurovedy priniesli vysvetlenie ako ľudia interagujú s prostredím. Zrkadliace neuróny sú také neuróny v mozgu, ktoré sa aktivujú keď si nejakú akciu predstavujeme alebo vidíme ju vykonávať niekoho iného, rovnako ako keď samotnú akciu vykonáme my osobne. Tento mechanizmus zodpovedá za porozumenie činnosti, ktoré vykonávajú jedinci v našom okolí (Rizzolatti et al., 2010). Práve v týchto zrkadliacich neurónoch majú autisti deficit empatie, čo môže vysvetľovať ich neschopnosť porozumieť správaniu iných a vcítiť sa do kože druhého (Duverger et al., 2007).

4 Ciele práce a hypotézy

Pri stanovovaní cieľov a hypotéz diplomovej práce sme chceli nadviazať na výsledky semestrálneho projektu, v ktorom sa korelácia nameraných hladín testosterónu a problémového správania podľa všeobecného dotazníka problémového spravia u detí s PAS nepotvrdila. Keďže účinok testosterónu závisí aj od senzitivity androgénneho receptora, v diplomovej práci sme sa rozhodli u detí odmerať nielen testosterón ale aj počet CAG opakovaní v gène pre androgénny receptor, ktoré vypovedajú práve o tejto senzitivite. Okrem toho sme sa rozhodli použiť špecifickejší dotazník zameraný na konkrétne aspekty problémového správania ako je sebapoškodzovanie, stereotypné správanie a agresia u detí s PAS. Stanovili sme si preto tieto hypotézy a ciele:

Hypotézy:

H1: Deti s vyššími hladinami testosterónu budú vykazovať viac aspektov problémového správania ako deti s nižšími hladinami testosterónu.

H2: Vplyv testosterónu na jednotlivé aspekty problémového správania bude podmienený vyššou senzitivitou androgénneho receptora.

Ciele:

Odhalit' vzťah medzi aktuálnymi hladinami testosterónu v plazme a kognitívnymi aspektmi problémového správania u detí s poruchami autistického spektra.

Odhalit' vzťah medzi senzitivitou androgénneho receptora a kognitívnymi aspektmi problémového správania u detí s poruchami autistického spektra.

5 Metodika práce

5.1 Metódy získavania údajov

5.1.1 Dizajn štúdie

Štúdia bola schválená Etickou komisiou na Lekárskej fakulte Univerzity Komenského (LF UK) v Bratislave. Do štúdie sa zapojilo 51 detí s PAS (vek 3-15) po tom, ako bola ich diagnóza potvrdená klinickým psychológom alebo psychiatrom v Akademickom Centre Výskumu Autizmu na LF UK. Následne jeden z rodičov podpísal informovaný súhlas so zaradením dieťaťa do štúdie a vyplnil Dotazník problémového správania (Behavior Problems Inventory - 01) BPI-01. Deťom bola odobraná venózna krv, z ktorej sa pomocou laboratórnych vyšetrení získali biologické ukazovatele. Androgénny receptor je lokalizovaný na X chromozóme, takže muži na rozdiel od žien majú len jednu alelu určujúcu počet CAG opakovaní (Hickey et al., 2002). Aby sme vytvorili homogénnu skupinu participantov, do našej štúdie sme zapojili len chlapcov (n = 51).

5.1.2 Meranie problémového správania (Dotazník BPI-01)

Dotazník problémového správania (anglicky “The behavior problems inventory” BPI-01) je hodnotiaci nástroj sebapoškodzujúceho sa, stereotypného a agresívneho správania u detí s poruchami intelektu a inými vývojovými poruchami (Rojahn et al., 2001). Obsahuje 52 otázok rozdelených do troch skupín: sebapoškodzovanie, stereotypné správanie a agresia. Každá skupina je ešte rozdelená na dve podskupiny, z ktorých je jedna zameraná na frekvenciu výskytu správania a druhá na závažnosť daného aspektu problémového správania (pozri prílohy).

Každá kategória obsahuje iný počet otázok. Frekvencia je v dotazníku hodnotená na škále od 0 do 4, pričom nula znamená, že sa správanie nevyskytuje vôbec a štyri, že sa správanie objavuje veľmi často. Závažnosť je hodnotená na škále od 0 do 3, nula znamená najmenej závažné a tri znamená najviac závažné správanie. Tabuľka 1 popisuje intervaly skóre, ktoré sa vyhodnocuje v jednotlivých kategóriách dotazníka. Dotazník sa vyhodnocuje tak, že sa urobí súčet hodnôt 0 až 4 v prípade frekvencie a 0 až 3 v prípade závažnosti a to v každom z troch kategórií dotazníka (sebapoškodzovanie, stereotypné správanie, agresívne správanie). Takto dostaneme presne 6 celých čísel, v rôznom rozpätí.

Tabuľka 1 Prehľad počtu otázok a dosiahnuteľného skóre v jednotlivých kategóriách dotazníka BPI-01

aspekt správania	Sebapoškodzovanie		Stereotypné správanie		Agresívne správanie	
typ	frekvencia	závažnosť	frekvencia	závažnosť	frekvencia	závažnosť
počet otázok	14	14	24	24	10	10
možné nadobudnuté skóre	0 - 56	0 - 42	0 - 96	0 - 72	0 - 40	0 - 30

5.1.3 Meranie biologických parametrov

Hladiny plazmatického testosterónu

Odber a spracovanie biologického materiálu bolo uskutočnené výskumným tímom v Akademickom Centre Výskumu Autizmu na LF UK. Venózna krv bola odobratá u všetkých 51 participantov podľa štandardných medicínskych postupov, medzi 7-10 hodinou ráno v súlade s cirkadiánnym (Dabbs et al., 1990; Lord et al., 2014) a infradiánnym (Celec et al., 2015; Meriggiola et al., 1996) rytmom testosterónu. Hladiny plazmatického testosterónu boli určené štandardnou ELISA metódou. Bohužiaľ vzhľadom na nedostatok biologického materiálu sa nám podarilo stanoviť hladiny testosterónu len u 34 detí.

Senzitivita androgénneho receptora

Genomická DNA bola extrahovaná z celej venóznej krvi a počet CAG opakovaní v exóne 1 génu kódujúcom androgénny receptor bol určený kapilárnou elektroforézou. Počet CAG opakovaní sa podarilo určiť u všetkých 51 participantov.

5.2 Charakteristika výskumného súboru

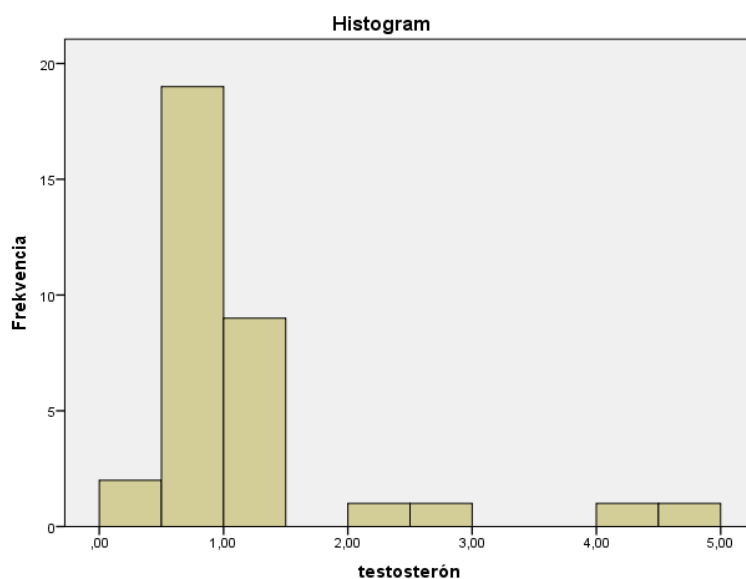
Výskumný súbor predstavovali chlapci s PAS vo veku 3 až 15 rokov ($M = 7,58$; $SD = 3,27$) z celého Slovenska. U žiadneho z detí sa v minulosti nevyskytlo endokrinologické ochorenie. Výskumu sa zúčastnilo 51 chlapcov, ktorí mali vyhodnotené

skóre z dotazníka BPI-01 v jednotlivých kategóriách sebapoškodzovanie, stereotypné správanie a agresívne správanie. Z toho všetkých 51 chlapcov malo odmerané hodnoty opakovania tripletov na exóne 1 CAG ($M = 21,58$; $SD = 3,33$). Hladiny testosterónu ($M = 1,16$; $SD = 0,97$) malo odmeraných len 34 zo zúčastnených chlapcov, pretože na laboratórne vyšetrenie hladín testosterónu je potrebné väčšie množstvo krvi ako pri počte opakovaní CAG, ktoré sa nepodarilo odobrať u všetkých zúčastnených detí.

5.3 Metódy spracovania údajov

Dotazníky sme prepísali do elektronickej podoby a vyhodnotili skóre v jednotlivých kategóriách. Dáta sme spracovávali v štatistickom programe IBM SPSS Statistics Data Editor s nainštalovaným doplnkom PROCESS (Hayes, 2016).

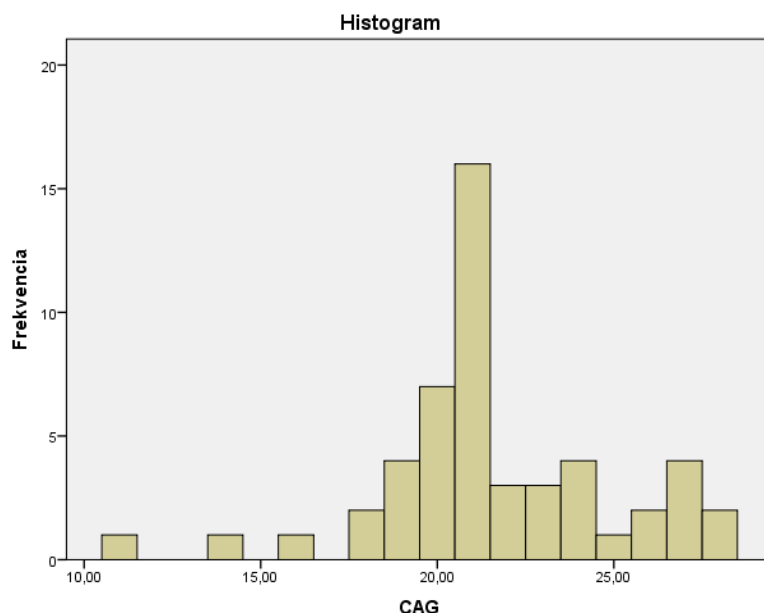
Testosterón v našej výskumnej vzorke nevykazoval normálne rozloženie, čo sme vyčítali z histogramu (Obrázok 2). Potvrdil to aj Shapiro-Wilkov test normality ($p = 0,001$), keďže testosterón malo odmeraných len 34 participantov. Dáta sa nám nepodarilo transformovať preto sme použili neparametrické testy.



Obrázok 2 Frekvencia výskytu jednotlivých hladín testosterónu vo výskumnej vzorke

Počty opakovania CAG tiež nevykazovali normálne rozloženie, ako vidíme v histograme (Obrázok 3). Normalita sa nepotvrdila ani pomocou Kolmogorov - Smirnovho testu ($p < 0,001$), keďže počet opakovaní CAG malo odmeraných 51

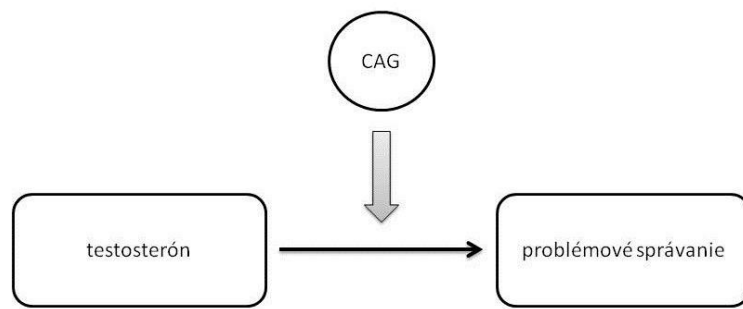
participantov. Tieto dáta sa nám takisto nepodarilo transformovať, preto sme na korelačnú analýzu použili neparametrické testy.



Obrázok 3 Frekvencia výskytu jednotlivých počtov opakovania CAG vo výskumnej vzorke

Keďže účinok testosterónu na tkanivo závisí od senzitivity receptora, rozhodli sme sa urobiť moderačnú analýzu, kde do vzťahu testosterón - problémové správanie vstupuje moderátor - počet opakovaní CAG, teda senzitivita receptora (Obrázok 4). Touto analýzou zisťujeme regresné korelácie medzi testosterónom a problémovým správaním, počtom opakovaní CAG tripletov a problémovým správaním, ale aj či môže vzájomná interakcia týchto dvoch premenných (testosterón, CAG) predikovať problémové správanie.

Ďalej sa moderačná analýza pozerá na vzťah nezávislej premennej testosterón a jej účinku na problémové správanie podmienený počtom opakovaní CAG tripletov (Obrázok4). Znamená to, že premenná - počet opakovaní CAG môže tento vzťah moderovať a účinok testosterónu môže byť podmienený určitým počtom opakovaní CAG tripletov. Inými slovami, moderačná analýza odhaľuje pri akom počte opakovaní CAG tripletov testosterón vplýva/nevplýva na správanie.



Obrázok 4 Moderačná schéma

6. Výsledky

Pomocou získaných dát a použitých metód sa nám podarilo dospieť k výsledkom opísaným v tejto kapitole. Na základe stanovených cieľov sme sa zamerali na vyhodnotenie vzťahu nadobudnutého skóre v jednotlivých kategóriách dotazníka problémového správania (BPI-01) jednak voči senzitivite androgénneho receptora a jednak voči nameraným hladinám testosterónu.

6.1 Problémové správanie a senzitivita androgénneho receptora

V tejto časti práce sme predpokladali korelačný vzťah medzi senzitivitou androgénneho receptora (počet opakovaní CAG tripletov na exóne 1) a vybranými aspektami (sebapoškodzovanie, stereotypné a agresívne správanie) problémového správania u detí s PAS. Každý z týchto aspektov má zvlášť vyhodnotenú závažnosť a frekvenciu. Zistili sme, že počet CAG opakovaní nekoreluje signifikantne s vybranými aspektami problémového správania. Štatisticky významné korelačné vzťahy sme nezistili pri frekvencii ($r = -0,252$; $p = 0,074$) a pri závažnosti ($r = -0,234$; $p = 0,098$) sebapoškodzujúceho sa správania, pri frekvencii ($r = 0,172$; $p = 0,227$) a závažnosti ($r = -0,165$; $p = 0,249$) stereotypného správania a ani pri frekvencii ($r = -0,165$; $p = 0,244$) a závažnosti ($r = -0,165$; $p = 0,347$) agresívneho správania (Tabuľka 2).

Tabuľka 2 Výsledky korelačného testu – CAG a problémové správanie

Spearmanov test		korelačný koeficient (r)	signifikancia (p)
CAG	Sebapoškodzovanie frekvencia	-0,252	0,074
	Sebapoškodzovanie závažnosť	-0,234	0,098
	Stereotypné správanie frekvencia	0,172	0,227
	Stereotypné správanie závažnosť	-0,165	0,249
	Agresívne správanie frekvencia	-0,166	0,244
	Agresívne správanie závažnosť	-0,134	0,347
počet participantov (N) = 51			

6.2 Problémové správanie a hladiny testosterónu

V diplomovej práci sme sa zamerali aj na korelačný vzťah medzi hladinami testosterónu a vybranými aspektami (sebapoškodzovanie, stereotypné a agresívne správanie) problémového správania u detí s PAS. Tak, ako v predchádzajúcej kapitole, každý z týchto aspektov má zvlášť vyhodnotenú závažnosť a frekvenciu.

Zistili sme, že ani hladiny testosterónu v periférnej krvi signifikantne nekorelujú s aspektami problémového správania. Štatisticky významné korelačné vzťahy sme nezistili pri frekvencii ($r = 0,023$; $p = 0,895$), a závažnosti ($r = 0,048$; $p = 0,789$) sebapoškodzujúceho sa správania, pri frekvencii ($r = 0,080$; $p = 0,652$) a závažnosti ($r = 0,095$; $p = 0,593$) stereotypného správania a ani pri frekvencii ($r = 0,057$; $p = 0,749$) a závažnosti ($r = 0,043$; $p = 0,810$) agresívneho správania (Tabuľka 3).

Tabuľka 3 Výsledky korelačného testu - transformovaný testosterón a problémové správanie

Spearmanov test		korelačný koeficient (r)	signifikancia (p)
testosterón	Sebapoškodzovanie frekvencia	0,023	0,895
	Sebapoškodzovanie závažnosť	0,048	0,789
	Stereotypné správanie frekvencia	0,080	0,652
	Stereotypné správanie závažnosť	0,095	0,593
	Agresívne správanie frekvencia	0,057	0,749
	Agresívne správanie závažnosť	0,043	0,810
počet participantov (N) = 34			

6.3 Problémové správanie a kombinácia vzťahu CAG a testosterón - moderačná analýza

V rámci moderačnej analýzy sme sa pozreli nakoľko hladiny testosterónu a počet CAG opakovaní predikujú sebapoškodzujúce sa, stereotypné a agresívne správanie pomocou regresnej analýzy. Moderačná analýza tiež vyhodnocuje, či vzájomná interakcia dvoch premenných (testosterón x CAG) nie je prediktorom pre dané správanie. Analýza ďalej skúma podmienený efekt testosterónu na problémové správanie, tento efekt môže podmieňovať práve nižší, stredný alebo vyšší počet CAG opakovaní. Vyšší počet CAG opakovaní hovorí o tom, že androgénny receptor je menej senzitívny a naopak, nižší počet CAG opakovaní predstavuje senzitívnejší androgénny receptor.

Regresná moderačná analýza nepriniesla štatisticky významné výsledky. Nezaznamenali sme signifikantný efekt premenných testosterón, CAG ani ich vzájomnej interakcie na žiadny zo skúmaných aspektov problémového správania (Tabuľka 4).

V tabuľke 4 môžeme vidieť prehľad hodnôt regresnej analýzy. Pri frekvencii sebapoškodzujúceho sa správania model $F(3,26) = 0,6561$, $p = 0,5864$, $R^2 = 0,0704$ nepriniesol štatistickú významnosť. Počet opakovaní CAG tripletov ($t = -0,1800$; $p = 0,8586$; $se = 0,2924$) ani testosterón ($t = 0,5045$; $p = 0,6182$; $se = 4,8972$) ani ich vzájomná interakcia ($t = -0,5052$; $p = 0,6177$; $se = 0,2169$) významne nepredikujú frekvenciu sebapoškodzujúceho sa správania. Takisto ani model so závažnosťou sebapoškodzujúceho sa správania $F(3,26) = 0,0533$, $p = 0,9834$, $R^2 = 0,061$, nepriniesol štatisticky významné výsledky. Rovnako počty opakovaní CAG ($t = -0,0412$; $p = 0,9675$; $se = 0,1910$), testosterón ($t = 0,1654$; $p = 0,8699$; $se = 3,1988$) ani ich vzájomná interakcia ($t = -0,1829$; $p = 0,8563$; $se = 0,1417$) nepredikujú závažnosť sebapoškodzujúceho sa správania správania.

Podobne ani frekvencia a závažnosť stereotypného správania nie je podmienená počtom CAG opakovaní, testosterónu a ani ich vzájomnej interakcie. Pri modeli s frekvenciou stereotypného správania $F(3,26) = 0,6561$, $p = 0,5864$, $R^2 = 0,0704$, nebola štatistická významnosť zistená pri CAG ($t = -0,8262$; $p = 0,4162$; $se = 1,5984$), testosteróne ($t = -0,1321$; $p = 0,8959$; $se = 26,7741$) ani pri ich interakcii ($t = 0,0786$; $p = 0,9380$; $se = 1,1858$). Pri modeli so závažnosťou stereotypného správania $F(3,26) = 0,3906$, $p = 0,7607$, $R^2 = 0,0431$, nám vyšli nesignifikantné výsledky pre CAG ($t = -$

0,7658; $p = 0,4507$; $se = 1,0908$), testosterón ($t = -0,432$; $p = 0,6693$; $se = 18,2709$) a ich interakciu ($t = 0,3631$; $p = 0,7195$; $se = 0,8092$).

Rovnako ako pri oboch predchádzajúcich aspektoch problémového správania, agresívne správanie tiež nevykazovalo hodnoty štatistickej významnosti. Počet opakovaní CAG ($t = -0,1733$; $p = 0,8638$; $se = 0,6514$), testosterónu ($t = 0,0133$; $p = 0,9895$; $se = 10,9117$) a ich vzájomnej interakcie ($t = 0,4833$; $p = 0,9131$; $se = 0,4833$) sa nedostali pod hladinu štatistickej významnosti pri modeli s frekvenciou agresívneho správania $F(3,26) = 0,2806$, $p = 0,8389$, $R^2 = 0,0314$. Takisto počet CAG opakovaní ($t = -0,4128$; $p = 0,6831$; $se = 0,6145$), testosterónu ($t = -0,1634$; $p = 0,8715$; $se = 10,2936$) a ich interakcie ($t = 0,0703$; $p = 0,9445$; $se = 0,4559$) neboli významné ani pri modeli so závažnosťou agresívneho správania $F(3,26) = 0,3303$, $p = 0,8035$, $R^2 = 0,0367$.

Z týchto výsledkov vyplýva, že regresná analýza neobjavila, že by senzitivita androgénneho receptora - hodnoty počtu opakovaní CAG tripletov na exóne 1, hladiny testosterónu v periférnej krvi ani ich vzájomná interakcia štatisticky významne predikovali mieru sebapoškodzujúceho sa, stereotypného alebo agresívneho správania sa u detí s PAS.

Tabuľka 4 Efekt testosterónu, CAG a ich vzájomnej interakcie na jednotlivé aspekty problémového správania.

Problémové správanie	Prediktor	štandardná chyba (se)	t	p
Sebapoškodzovanie frekvencia	CAG	0,2924	-0,1800	0,8586
	testosterón	4,8972	0,5045	0,6182
	interakcia	0,2169	-0,5052	0,6177
Sebapoškodzovanie závažnosť	CAG	0,1910	-0,0412	0,9675
	testosterón	3,1988	0,1654	0,8699
	interakcia	0,1417	-0,1829	0,8563

Stereotypné správanie frekvencia	CAG	1,5984	-0,8262	0,4162
	testosterón	26,7741	-0,1321	0,8959
	interakcia	1,1858	0,0786	0,9380
Stereotypné správanie závažnosť	CAG	1,0908	-0,7658	0,4507
	testosterón	18,2709	-0,4320	0,6693
	interakcia	0,8092	0,3631	0,7195
Agresívne správanie frekvencia	CAG	0,6514	-0,1733	0,8638
	testosterón	10,9117	0,0133	0,9895
	interakcia	0,4833	-0,1102	0,9131
Agresívne správanie závažnosť	CAG	0,6145	-0,4128	0,6831
	testosterón	10,2936	-0,1634	0,8715
	interakcia	0,4559	0,0703	0,9445

V ďalšej časti moderačnej analýzy boli participanti rozdelení do troch skupín podľa premennej - počet opakovaní CAG tripletov. Po rozdelení vytvorili skupiny s nižším, stredným a vyšším počtom opakovaní CAG. Hodnoty tohto kvantitatívneho moderátora boli spriemerované a následne bol vypočítaný interval pre strednú skupinu hodnôt ako plus/mínus smerodajná odchýlka k priemernej hodnote. Skupiny sú v tabuľke označené podľa CAG ako nižší (priemerná hodnota = 18,0334), stredný (priemerná hodnota = 21,2000) a vyšší (priemerná hodnota = 24,3666) počet opakovaní CAG tripletov.

V tejto časti vyhodnocovania dát sa pozeráme na to, či je vzťah testosterónu a problémového správania podmienený nižšou (vyšší počet opakovaní CAG tripletov),

strednou (stredný počet opakovaní CAG tripletov), alebo vyššou (nižší počet opakovaní CAG tripletov) senzitivitou androgénneho receptora. Analýza nám ukázala, že podmienený vplyv testosterónu na sebapoškodzujúce sa, stereotypné a agresívne správanie sa neukázal štatisticky významný ani pri nízkej, ani pri strednej a ani pri vyššej senzistivite androgénneho receptora. Naznačila nám však možný vyskytujúci sa trend v dátach (Tabuľka 5 a Graf 1).

V Tabuľke 5 vidíme, že vplyv testosterónu na frekvenciu sebapoškodzovania nie je štatisticky významne podmienený nižším ($t = 0,4374$; $p = 0,6654$; $se = 1,1305$), stredným ($t = 0,2201$; $p = 0,8275$; $se = 0,6705$) a ani vyšším ($t = -0,2655$; $p = 0,7927$; $se = 0,7513$) počtom opakovaní CAG tripletov. S vyšším počtom opakovaní CAG sa však zdá, že efekt a hodnoty štatistickej významnosti majú klesajúcu tendenciu. Efekt testosterónu podmienený nižším ($t = 0,0838$; $p = 0,9339$; $se = 0,7385$), stredným ($t = -0,0461$; $p = 0,9636$; $se = 0,4379$) a vyšším ($t = -0,2083$; $p = 0,8366$; $se = 0,4907$) počtom opakovaní CAG tripletov nebol signifikantný ani v prípade závažnosti sebapoškodzujúceho sa správania. V tomto prípade v Tabuľke 5 takisto vidíme, že so stúpajúcim počtom opakovaní CAG, efekt podmieneného vplyvu klesá, no o p hodnotách štatistickej významnosti to v tomto prípade tvrdiť nemôžeme.

Podmienený účinok testosterónu nižším ($t = -0,3006$; $p = 0,7661$; $se = 6,1810$), stredným ($t = -0,4263$; $p = 0,6734$; $se = 3,6656$) a vyšším ($t = -0,3087$; $p = 0,7600$; $se = 4,1074$) počtom opakovaní CAG nebol významný ani v prípade frekvencie stereotypného správania. Aj tu sa objavil náznak, že so stúpajúcim počtom opakovaní CAG, klesá efekt vplyvu testosterónu na tento aspekt problémového správania. V prípade závažnosti stereotypného správania podmienený efekt testosterónu opäť nedosiahl hladinu štatistickej významnosti v žiadnej z troch skupín CAG, nižšie ($t = -0,6154$; $p = 0,5437$; $se = 4,2180$), stredné ($t = -0,6657$; $p = 0,5115$; $se = 2,5015$) a vyššie ($t = -0,2622$; $p = 0,7952$; $se = 2,8029$). Aj tu efekt vplyvu testosterónu s narastajúcimi hodnotami CAG naznačuje klesajúcu tendenciu.

Ani účinok testosterónu na frekvencia agresívneho správania sa neukázal štatisticky významne podmienený nižším ($t = -0,3234$; $p = 0,7490$; $se = 2,5190$), stredným ($t = -0,6582$; $p = 0,5162$; $se = 1,4939$) a vyšším ($t = -0,6881$; $p = 0,4975$; $se = 1,6739$) počtom opakovaní CAG. V tomto prípade, narozdiel od predchádzajúcich štyroch, s narastajúcimi opakovaniami CAG efekt stúpa a zároveň hodnota štatistickej významnosti p klesá.

Takisto v prípade závažnosti agresívneho správania sa podmienený efekt testosterónu nižším ($t = -0,4645$; $p = 0,6462$; $se = 2,3764$), stredným ($t = -0,7112$; $p = 0,4833$; $se = 1,4093$) a vyšším ($t = -0,5704$; $p = 0,5733$; $se = 1,5791$) počtom opakovaní CAG neukázal ako štatisticky významný. Rovnako, ako v prípade frekvencie, aj v prípade závažnosti agresívneho správania so stúpajúcim počtom opakovaní CAG, efekt vplyvu stúpa. O hodnotách p to už tvrdiť nemôžeme.

Tabuľka 5 Podmienený efekt testosterónu na problémové správanie počtom opakovaní CAG.

Problémové správanie	frekvencia opakovania CAG	efekt	štandardná chyba (se)	t	p
Testosterón a sebapoškodzovanie frekvencia	nižšia	0,4945	1,1305	0,4374	0,6654
	stredná	0,1475	0,6705	0,2201	0,8275
	vyššia	-0,1995	0,7513	-0,2655	0,7927
Testosterón a sebapoškodzovanie závažnosť	nižšia	0,0619	0,7385	0,0838	0,9339
	stredná	-0,0202	0,4379	-0,0461	0,9636
	vyššia	-0,1022	0,4907	-0,2083	0,8366
Testosterón a stereotypné správanie frekvencia	nižšia	-1,8578	6,1810	-0,3006	0,7661
	stredná	-1,5628	3,6656	-0,4263	0,6734
	vyššia	-1,2678	4,1074	-0,3087	0,7600

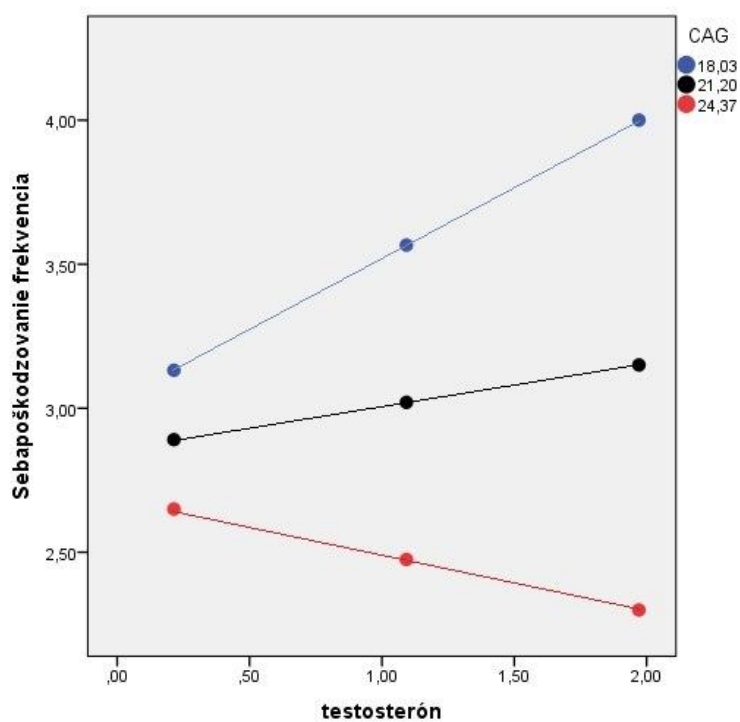
Testosterón a stereotypné správanie závažnosť	nižšia	-2,5956	4,2180	-0,6154	0,5437
	stredná	-1,6653	2,5015	-0,6657	0,5115
	vyššia	-0,7349	2,8029	-0,2622	0,7952
Testosterón a agresívne správanie frekvencia	nižšia	-0,8147	2,5190	-0,3234	0,7490
	stredná	-0,9833	1,4939	-0,6582	0,5162
	vyššia	-1,1519	1,6739	-0,6881	0,4975
Testosterón a agresívne správanie závažnosť	nižšia	-1,1038	2,3764	-0,4645	0,6462
	stredná	-1,0023	1,4093	-0,7112	0,4833
	vyššia	-0,9008	1,5791	-0,5704	0,5733

V Grafoch (1 až 3) môžeme pozorovať, že u participantov s nižším počtom opakovaní CAG tripletov (vyššou senzitivitou androgénneho receptora), (vyznačení modrou farbou), sa vo väčšej miere objavovalo problémové správanie. Ich priamka sa nachádza v hornej časti grafu, kde sú na zvislej osi vyznačené vyššie hodnoty skóre v dotazníku problémového správania. Participanci so stredným počtom opakovaní CAG (vyznačení čiernou priamkou) dosahovali stredné hodnoty skóre v problémovom správaní. Podobne participanti s najvyšším počtom opakovaní CAG, nižšou senzitivitou androgénneho receptora dosahovali skôr nižšie hodnoty skóre v dotazníku problémového správania. Znamená to, že aj keď výsledky nevyšli štatisticky významné, graf naznačuje, že u detí so senzitívnejším androgénnym receptorom sa vo väčšej miere vyskytli prejavy problémového správania, ako u tých s nižšou senzitivitou.

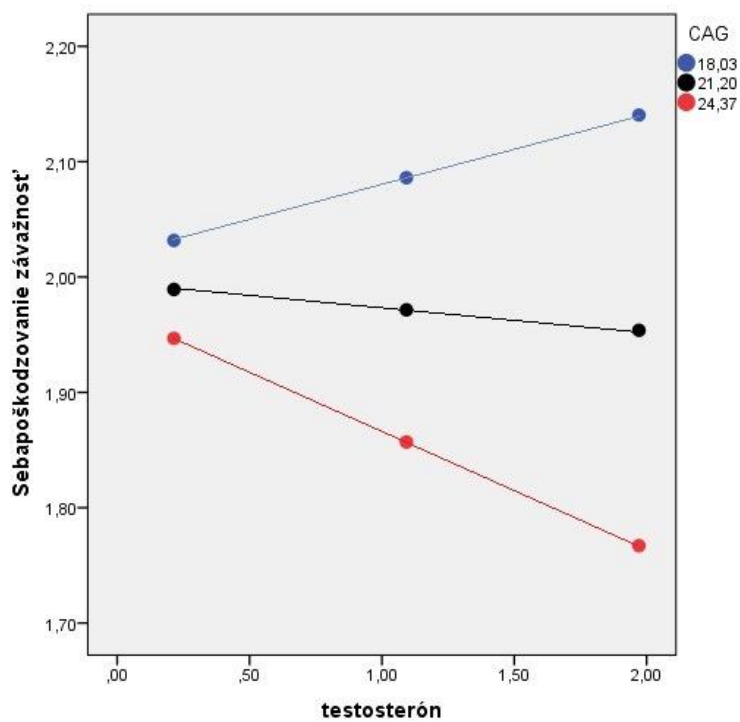
V tomto grafe je zaujímavá práve stúpajúca alebo klesajúca miera problémového správania pri spomenutých troch skupinách počtu CAG opakovaní s narastajúcim množstvom testosterónu nameraným z krvi. V prípade frekvencie (Graf 1A) a závažnosti (Graf 1B) sebapoškodzujúceho sa správania, v skupine s menším počtom opakovaní CAG (modrá priamka), pozorujeme nárast sebapoškodzujúceho sa správania so stúpanjúcimi hladinami testosterónu. Znamená to, že graf naznačuje, že u detí s vyššou senzitivitou receptora by s narastajúcimi hodnotami testosterónu mohli narastať aj prejavy sebapoškodzujúceho sa správania. Naopak v skupine s vyšším počtom opakovaní CAG tripletov (červená priamka) graf naznačuje, že s narastajúcimi hodnotami testosterónu prejavy sebapoškodzujúceho sa správania klesajú. Znamená to, že graf naznačuje, že deti s menej senzitívnym androgénnym receptorom so stúpajúcimi hladinami testosterónu majú tendenciu menších sebapoškodzujúcich sa prejavov.

Ak sa pozrieme na stereotypné (Graf 2) a agresívne (Graf 3) správanie, grafy naznačujú inú, klesajúcu, tendenciu v porovnaní so sebapoškodzujúcim sa správaním. Na grafoch 2 a 3 vidíme, že v prípade všetkých troch skupín (nižší, stredný a vyšší počet opakovaní CAG) pozorujeme klesajúcu mieru stereotypného a agresívneho správania s narastajúcimi hodnotami testosterónu. Znamená to, že graf naznačuje, že rovnako v prípade senzitívnejšieho ako aj v prípade menej senzitívneho receptora so stúpajúcimi hladinami testosterónu miera prejavov stereotypného a agresívneho správania klesá.

A

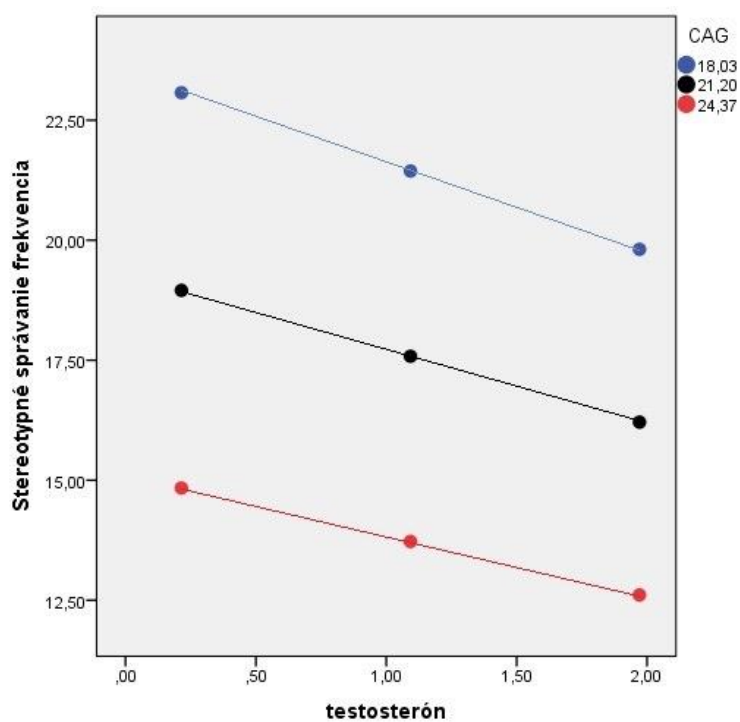


B

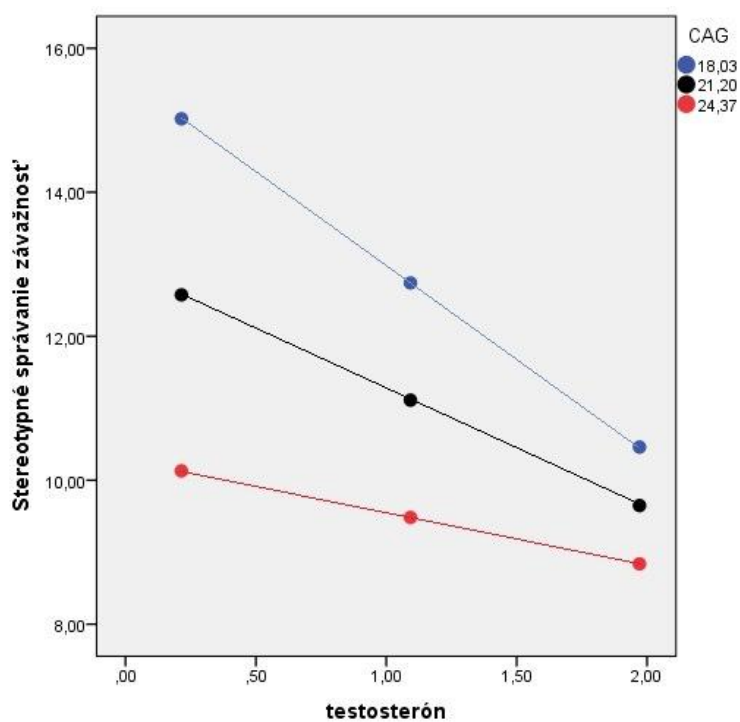


Graf 1 Podmienený efekt testosterónu na (A) frekvenciu a (B) závažnosť sebapoškodzujúceho sa správania nižším/stredným/vyšším počtom opakovaní CAG tripletov.

A

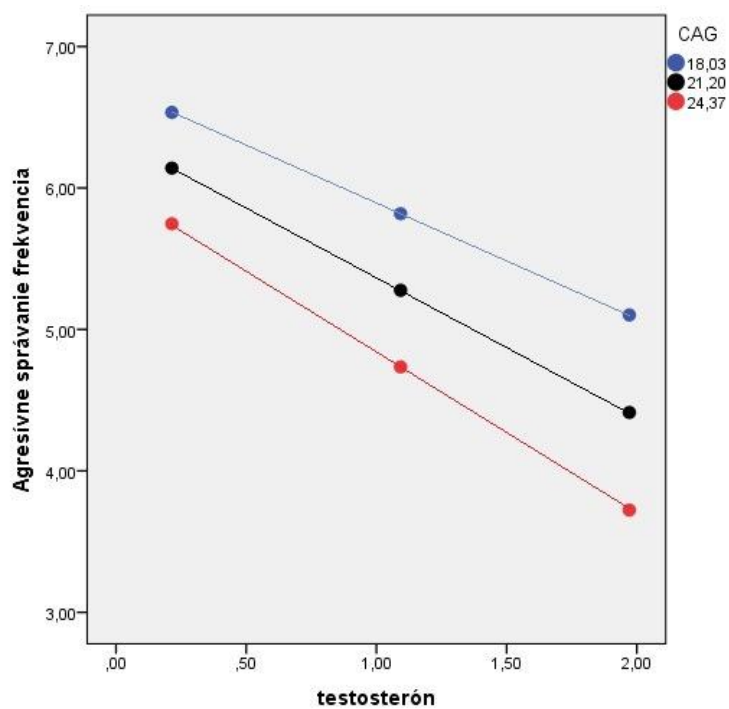


B

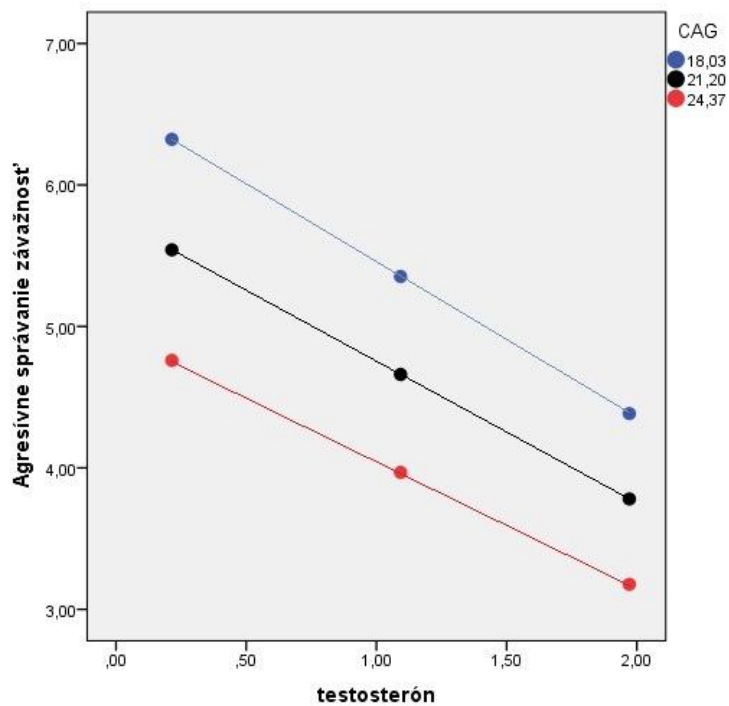


Graf 2 Podmienенý efekt testosterónu na (A) frekvenciu a (B) závažnosť stereotypného správania nižším/stredným/vyšším počtom opakovaní CAG tripletov.

A



B



Graf 3 Podmienený efekt testosterónu na (A) frekvenciu a (B) závažnosť stereotypného správania nižším/stredným/vyšším počtom opakovaní CAG tripletov.

7 Diskusia

V našej štúdii sme nezistili žiadny signifikantný vzťah medzi hladinami testosterónu a problémovým správaním (sebapoškodzovanie, agresia, stereotypné správanie). Naše zistenie je v súlade s výsledkami ďalších štúdií, kde takisto nebol potvrdený signifikantný vzťah medzi hladinami testosterónu a problémovým správaním u detí s PAS. Napríklad vzťah medzi testosterónom a agresiou u detí s PAS (Constantino et al., 1993), agresiou a testosterónom u adolescentov mužského pohlavia (Campbell et al., 1997), problémovým správaním a testosterónom u jedincov mužského pohlavia v predpubertálnom a postpubertálnom veku (Tordjman et al. 1995) alebo nepriateľstvom a testosterónom u mužov a žien (King et al., 2005).

Avšak, ako protiklad k našim zisteniam a v súlade s našou prvotnou hypotézou, niektoré štúdie našli signifikantne pozitívnu koreláciu medzi hladinami testosterónu v krvnej plazme a agresívnym správaním u detí s PAS (Tordjman et al. 1997; Pivovarciova et al. 2016), u chlapcov s poruchami správania (Dmitrieva et al., 2001), u oboch pohlaví problematických adolescentov a dospelých (Golubchike et al. 2009; van Goozen et al., 1998) a u väzňov mužského pohlavia (Yu a Shi, 2009).

V našej štúdii sme takisto neobjavili signifikantný vzťah medzi problémovým správaním a senzitivitou androgénneho receptora. Na druhej strane, existuje niekoľko štúdií, ktoré signifikantne potvrdili, že prítomnosť menšieho počtu CAG opakovaní v géne kódujúcom androgénny receptor (senzitívnejší receptor) súvisí s hyperaktivitou u detí s PAS (Pivovarciova et al., 2016) poruchou správania a poruchou opozičného vzdoru (Comings et al., 1999) a násilnou trestnou činnosťou (Rajender et al., 2008).

Druhá časť analýzy dát, moderačná analýza, takisto nepotvrdila, že by mohol byť účinok testosterónu podmienený senzitivitou receptora. Naznačila však možný trend vyskytujúci sa v nameraných hodnotách, ktorý je v súlade s našou hypotézou č.1: deti s PAS s vyššími hladinami testosterónu by mali vykazovať viac aspektov problémového správania ako tie s nižšími hladinami testosterónu. Aj keď sme hypotézu signifikantne nepotvrdili, v grafoch 1-3 môžeme pozorovať, že probandi so senzitívnejším androgénnym receptorom, bez ohľadu na vyššie a nižšie hladiny testosterónu, vykazujú vyššie skóre v dotazníku problémového správania u všetkých troch skúmaných aspektov (sebapoškodzovanie, stereotypné správanie a agresia). Naopak, u probandov s menej senzitívnym receptorom mô-

žeme v grafoch 1-3 pozorovať, že vykazujú menej problémového správania. Analýza teda rozdelila probandov nielen podľa senzitivity receptora ale aj podľa závažnosti problémového správania. Skupinka s viac senzitívnym receptorom (nižší počet opakovaní CAG) sa vždy nachádza v úrovni vyššieho dosiahnutého skóre v dotazníku. Podobne stredná skupinka pri prostredných hodnotách skóre a nakoniec probandi s menej senzitívnym receptorom pri najnižších hodnotách skóre, čo je v súlade aj s našou 2. hypotézou (pozri kapitolu ciele práce a hypotézy) Aj keď je tento trend pozorovateľný z grafov u všetkých aspektov problémového správania, môžeme naozaj hovoriť len o trende, pretože nám výsledky nevyšli štatisticky významné. Toto zistenie je nevyhnutné overiť v budúcnosti s väčším počtom probandov.

Hoci sme nezistili žiadne signifikantné vzťahy medzi parametrami androgéovej aktivity a problémovým správaním u detí s PAS, z pohľadu kognitívnej vedy a interdisciplinárneho prístupu, poukazujeme na možné limitácie nášho výskumu. Jednou z limitácií tohto výskumu mohlo byť pomerne veľké vekové rozpätie chlapcov. Vek 3-15 rokov zahŕňa chlapcov v predpubertálnom veku, no aj takých ktorým už puberta začala. Výskumy poukazujú na to, že ľudský mozog je počas puberty citlivý na aktivačný efekt hormónov produkovaných pohlavnými žľazami oveľa viac ako pred pubertou (Ahmed et. al., 2008), čo mohlo spôsobiť rozdiely v prejavoch správania medzi jednotlivými participantami.

Metodologicky mohol ovplyvniť výsledky aj spôsob hodnotenia problémového správania. Problémové správanie sme hodnotili pomocou dotazníka, ktorý vyplnil vždy rodič dieťaťa. Tento spôsob hodnotenia správania je nepriamy (údaje získavame od informanta/ rodiča dieťaťa), je časovo veľmi nenáročný a veľmi často používaný (Anderson et al., 1992; Barzman et al., 2013; Campbell et al., 1997). Ukázalo sa však, že táto metóda preukazuje veľmi nízku medzipozorovateľskú zhodu (to znamená, že keď hodnotia dvaja pozorovatelia toho istého jedinca, ich hodnotenie má nízku reliabilitu) (Zarcone et al., 1991), čo môže prispievať k nepresnostiam pri kvantifikácii problémového správania v našej štúdii. V budúcnosti by sme mohli použiť priame metódy merania problémového správania - behaviorálne pozorovanie zaškolenými odborníkmi (Iwata et al. 1994, Pivovarciova et al. 2015), aby sme zamedzili subjektívnej interpretácii a variabilite pri kvantifikácii problémového správania jedincov.

Ďalej, je možné, že testosterón nie je jediný hormón, ktorý ovplyvňuje moduláciu mozgových štruktúr a správanie. Nízke hladiny serotonínu v kombinácii s vyšším pome-

rom medzi testosterónom a kortizolom môžu uľahčiť nástup impulzívnych agresívnych prejavov (van Honk et al., 2010). Nielen z týchto dôvodov by sa mal ďalší výskum v tejto oblasti zamerať na komplexné neuroendokrinné koreláty (androgénová aktivita, serotonín, kortizol), ktoré vstupujú do vzťahu medzi androgénovou aktivitou a problémovým správaním u detí s PAS.

Ďalším faktorom, ktorý môže ovplyvňovať výsledky v našej štúdii je fakt že androgénová aktivita môže byť modulovaná funkciami enzýmov zodpovedných za metabolizmus testosterónu (aromatáza, 5-alfa reduktáza), ako aj citlivosťou androgénneho receptora (Durdiaková et al., 2011). Vyššia aktivita enzýmu aromatáza vedie k nižším hladinám testosterónu a vyšším hladinám estrogénu v krvi. Zistilo sa, že problémové správanie, fyzické násilie a verbálna agresia, pozitívne korelovalo s hladinami testosterónu a negatívne s hladinami estradiolu v periférnej krvi u starších žien a mužov trpiacich demenciou (Orengo et al., 2002). Naša štúdia bola výnimočná práve tým, že ako jedna z mála, okrem plazmatických hladín testosterónu, skúmala aj senzitivitu androgénneho receptora. Budúce štúdie by mohli zahŕňať aj ďalšie aspekty androgénovej aktivity napr. aktivitu aromatázy alebo 5-alfa reduktázy.

V našej štúdii sme merali hladiny plazmatického testosterónu v periférnej venóznej krvi. Kancheva et al. (2011) zistili, že značná časť steroidov metabolizovaných a syntetizovaných v CNS je tá, ktorá je priamo transportovaná cez hematoencefalickú bariéru z periférnej krvi a len malá časť neurosteroidov je syntetizovaná len v rámci CNS. Práve z tohto dôvodu syntéza steroidov v mozgu pochádzajúcich z periférnej krvi odráža množstvo fyziologických situácií, ktoré nastávajú v našom mozgu (Kancheva et al., 2011). Ak by sme však chceli presnejšie zistiť hladiny testosterónu ovplyvňujúce mozgové štruktúry, museli by sme odmerať hladiny androgénov v mozgovomiechovom moku. Z etických dôvodov je však veľmi ťažké participantom štúdie odobrať mozgomiešny mok na zistenie hladín steroidov priamo v mozgu. Niečo také by bolo možné len u pacientov, ktorým bol odobraný mozgomiešny mok z iných ako výsmumných dôvodov, napríklad za účelom medicínskeho vyšetrenia, čo je na druhej strane časovo náročné na získanie dostatočne reprezentatívnej výskumnej vzorky.

Vznik problémového správania u detí s PAS nemusí byť podmienený len fyziologickými korelátmi. Vo všeobecnosti môžeme povedať, že ani hormóny a metabolity testosterónu nie sú jediné faktory, ktoré ovplyvňujú správanie, obzvlášť u detí s PAS. V súvis-

losti s kognitívnou neoasociačnou teóriou agresie, popísanou v kapitole 2.1.2, navrhujeme bližšie sa pozrieť nielen na konkrétne prejavy agresie, ale aj situácie, ktoré sú spúšťáčom týchto agresívnych prejavov. Dieťa môže mať určité situácie v pamäti asociované s bojom alebo vzdorom (Anderson & Bushman, 2002), čo by podľa tejto teórie mohlo viesť k agresii. Bio-behaviorálne teórie berú do úvahy príspevky behaviorálnych ako aj biologických faktorov v etiopatogenéze problémového správania. V budúcom výskume je nevyhnutné skúmať vzájomnú interakciu medzi biologickými ako aj behaviorálnymi faktormi. V súčasnosti je uznávané, že biologické a kognitívne činitele spoločne participujú na vzniku problémového správania.

Napriek limitáciám nášho výskumu, naša práca prináša hodnotné poznatky. Problémové správanie sa u detí s PAS sa vyskytuje naozaj veľmi často a môže mať vážny vplyv na samotné dieťa, ako aj na jeho rodinu a okolie. Výskumy prinášajú dôkazy o tom, že zvýšená androgénová aktivita (zvýšené hladiny testosterónu a/alebo zvýšená senzitivita androgénneho receptora) hrá významnú rolu v etiopatogenéze PAS ako aj v etiopatogenéze problémového správania v neurotypickej populácii. Avšak stále nemáme dostatok informácií o súvislosti medzi androgénovou aktivitou a problémovým správaním u detí s PAS.

Naša štúdia, v rámci diplomovej práce, ako jedna z prvých skúma možný vzťah medzi testosterónom, senzitivitou androgénneho receptora a vybranými aspektami problémového správania u detí s PAS.

V diplomovej práci sme neodhalili signifikantný vzťah medzi androgénovou aktivitou (testosterónom a senzitivitou androgénneho receptora) a problémovým správaním (sebapoškodzovanie, stereotypné správanie a agresia), čo odráža aj aktuálnu situáciu v tejto oblasti výskumu a poukazuje na potencionálne faktory zodpovedné za takéto výsledky. Táto diplomová práca sa zameriava na biologické faktory súvisiace s jednotlivými aspektami problémového správania (sebapoškodzovanie, stereotypné správanie, agresia) u detí s PAS. Budúci výskum by mal zahŕňať ďalšie, vyššie diskutované premenné ako napríklad aktivitu enzýmov zapojených v metabolizme testosterónu ako aj hladiny samotných metabolizovaných foriem testosterónu. Navrhujeme aby sa v budúcich štúdiách zvažili aj ďalšie výchovné, sociálne a kognitívne príčiny problémového správania. Naše dáta sú dôležité a nové pretože doposiaľ neboli analyzované úrovne citlivosti androgénneho receptora a testosterónu v súvislosti s problémami so správaním u chlapcov s PAS.

Záver

V diplomovej práci sme sa rozhodli odhaliť vzťah medzi testosterónom, senzitivitou androgénneho receptora a jednotlivými aspektami problémového správania u chlapcov s PAS vo veku 3-15 rokov. Zamerali sme sa na sebaopoškodzovanie, stereotypné správanie a agresiu. Ukazovateľom senzitivity androgénneho receptora bol počet opakovaní CAG tripletov na exóne 1, kódujúcom tento receptor. Hladiny testosterónu boli namerané v periférnej krvi jedinca. Našou hypotézou bolo, že zvýšené hladiny testosterónu by mohli byť vo vzťahu s problematickým správaním u detí s PAS. Ďalej sme očakávali, že testosterón bude vplývať na problémové správanie práve u detí so senzitívnejším androgénnym receptorom a teda nižším počtom opakovaní CAG tripletov.

Na základe nášho skúmania sa nepotvrdilo, že by mohli hladiny testosterónu vo venóznej krvi alebo senzitivita androgénneho receptora predikovať sebaopoškodzujúce sa, stereotypné ani agresívne správanie u detí s PAS. Nezistili sme signifikantnú asociáciu medzi hladinami testosterónu, problémovým správaním a nižšou, strednou ani vyššou senzitivitou receptora. Výsledky nám však naznačili, že v prípade sebaopoškodzujúceho sa správania sa zdá, že deti s menej senzitívnym androgénnym receptorom s vyššími hladinami testosterónu majú tendenciu menších sebaopoškodzujúcich sa prejavov. Naopak, u detí so senzitívnejším receptorom napriek vyšším hladinám testosterónu, sa jeho účinok na správaní (sebaopoškodzujúcom, stereotypnom aj agresívnom) prejavil menej. Pri vyhodnocovaní dát sa ukázalo, že u chlapcov so senzitívnejším receptorom sa skúmané aspekty problémového správania vyskytovali vo väčšej miere ako u tých s menej senzitívnym receptorom. Všetko však boli len naznačené trendy, ktoré je nutné v budúcnosti overiť na väčšej vzorke probandov. Stanovené hypotézy sa nám v našej výskumnej práci nepodarilo štatisticky významne potvrdiť. Z pohľadu kognitívnej vedy a interdisciplinárneho prístupu, poukazujeme na možné limitácie nášho výskumu. Tu sme zhrnuli tie z nich, ktoré pokladáme za kľúčové.

Chlapci boli vo veku 3-15 rokov a teda niektorí z nich boli v pubertálnom a niektorí v predpubertálnom veku. Výskumy poukazujú na to, že ľudský mozog je počas puberty citlivý na aktivačný efekt hormónov produkovaných pohlavnými žľazami oveľa viac ako pred pubertou (Ahmed et al., 2008), čo mohlo spôsobiť rozdiely v prejavoch správania medzi jednotlivými participantami. Na základe existencie hematoencefalickej bariéry môžu byť hladiny testosterónu rozdielne v periférnej krvi a v mozgomiešnom moku.

Vzťah medzi testosterónom v pririfernej krvi a problémovým správaním sme nezistili a v budúcnosti navrhujeme preskúmať aj vzťah medzi problémovým správaním a hladinami testosterónu v mozgomiešnom moku.

Testosterón nie je jediný hormón pôsobiaci na androgénny receptor. Jeho metabolizovaná forma, dihydrotestosterón sa takisto viaže a účinkuje na cieľové tkanivá pomocou androgénneho receptora. Navyše na celkovú androgénovú aktivitu testosterónu vplývajú aj enzýmy (5-alfa reduktáza, aromatáza), ktorých aktivita by sa takisto mala skúmať v budúcich štúdiách.

Dotazník problémového správania vyplňal rodič, čo môže prispievať k nepresnostiam pri kvantifikácii problémového správania v našej štúdii. V budúcnosti navrhujeme použiť priame metódy merania problémového správania - behaviorálne pozorovanie zaškolenými odborníkmi (Iwata et al. 1994, Pivovarciova et al. 2015), aby sme zamedzili subjektívnej interpretácii a variabilite pri kvantifikácii problémového správania jedincov.

Do budúceho skúmania navrhujeme zamerať sa na komplexnú androgénovú aktivitu homogénnejšej skupiny detí s PAS. Zároveň pokladáme za dôležité nezamerať sa len na dôsledky, ale aj na príčiny problémového správania u detí s PAS. V práci sme sa snažili poukázať, že v budúcom výskume je dôležité zameranie sa na komplexný biobehaviorálny pohľad na danú problematiku. Veríme, že pochopenie mechanizmu androgénov a ich vplyvu na mozog a správanie prinesie odpovede nielen na otázky týkajúce sa etiopatogenézy problémového správania u detí s PAS, ale pomôže v budúcnosti pri ich terapii.

Zoznam použitej literatúry

Ahmed EI, Zehr JL, Schulz KM, Lorenz BH, DonCarlos LL, Sisk CL. 2008. Pubertal hormones modulate the addition of new cells to sexually dimorphic brain regions. *National Neuroscience* 11: 995-997.

American Academy of Pediatrics. 2001. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 108(4): 1033-1044.

APA. 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*. Washington, DC: American Psychiatric Association Press.

APA. 2015. *What Are Anxiety Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association Press.

American Psychiatric Association. 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR* Washington, D.C.: American Psychiatric Association.

Anderson C.A., & Bushman B. J. 2002. Human aggression. *Psychology* (27).

Anderson RA, Bancroft J, Wu FC. 1992. The effects of exogenous testosterone on sexuality and mood of normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 1503–1507.

Anderson K. B., Anderson C. A., Dill K. E., Deuser, W. E. 1998. The interactive relations between trait hostility, pain, and aggressive thoughts. *Aggressive Behavior*, 24, 161-171.

Ando, H., & Yoshimura, I. 1978. Prevalence of maladaptive behavior in retarded children as a function of IQ and age. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 6, 345–349.

Ando, H., & Yoshimura, I. 1979. Effects of age on communication skill levels and prevalence of maladaptive behaviors in autistic and mentally retarded children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 9, 83–93.

Auyeung, B., Baron-Cohen, S., Ashwin, E., Knickmeyer, R., Taylor, K., & Hackett, G. 2009. Fetal testosterone and autistic traits. *British Journal of Psychology*, 100(1), 1-22.

Auyeung, B., Baron-Cohen, S., Chapman, E., Knickmeyer, R. C., Taylor, K., & Hackett, G. 2006. Fetal testosterone and the child systemizing quotient. *European Journal of Endocrinology*, 155, S123–S130.

Auyeung B, Taylor K, Hackett G and Baron-Cohen S. 2010. Foetal testosterone and autistic traits in 18 to 24-month-old children. *Mol Autism*, 1(1), 11.

Baghdadli, A., Pascal, C., Grisi, S., & Aussilloux, C. 2003. Risk factors for self-injurious behaviours among 222 young children with autistic disorders. *Journal of Intellectual Disability Research*, 47, 622.

- Barkley R, Biederman J. 1997. The case against a specific age of onset criterion for attention deficit hyperactivity disorder, *American Journal of Psychiatry* 36(9):1204-1210.
- Baron, R. A., & Richardson, D. R. 1994. *Human aggression* (2nd ed.).
- Baron-Cohen, S. 2002. The extreme male brain theory of autism. *Trends in cognitive sciences*, 6(6), 248-254.
- Baron-Cohen, S., Richler, J., Bisarya, D., Gurunathan, N., & Wheelwright, S. 2003. The Systemising Quotient (SQ): An investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism and normal sex differences. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 358, 361–374.
- Bartak, L., & Rutter, M. 1976. Differences between mentally retarded and normally intelligent autistic children. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 6, 109–120.
- Barzman, D. H., Mossman, D., Appel, K., Blom, T. J., Strawn, J. R., Ekhtator, N. N., ... & Geraciotti Jr, T. D. 2013. The Association Between Salivary Hormone Levels and Children's Inpatient Aggression: A Pilot Study. *Psychiatric quarterly*, 84(4), 475-484.
- Belgorosky A, and Rivarola MA. 1987. Changes in serum sex hormone-binding globulin and in serum non-sex hormone-binding globulin-bound testosterone during prepuberty in boys. *J Steroid Biochem* 27(1-3):291-295.
- Berkowitz, L. 1993. Pain and aggression: Some findings and implications. *Motivation and emotion*, 17(3), 277-293.
- Bhatia, M. S., Dhar, N. K., Singhal, P. K., Nigam, V. R., Malik, S. C., & Mullick, D. N. 1990. Temper tantrums. Prevalence and etiology in a non-referral outpatient setting. *Clinical Pediatrics (Phila)*, 29, 311–315.
- Biederman J, Newcorn J, et. Al. 1991. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety and other disorders. *American Journal of Psychiatry* 148:564-577.
- Bihm, E. M., Poindexter, A. R., & Warren, E. R. 1998. Aggression and psychopathology in persons with severe or profound mental retardation. *Research in Developmental Disabilities*, 19, 423–438.
- Blakemore SJ. 2008. The social brain in adolescence. *Nat Rev Neurosci* 9: 267-277.
- Bodfish, J. W., Symons, F. J., Parker, D. E., & Lewis, M. H. 2000. Varieties of repetitive behavior in autism: Comparisons to mental retardation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30, 237–243.
- Bohm HV, McComish JE, Stewart MG. On a possible early identification procedure for babies at high risk for autistic spectrum disorder. *Med Hypoth* 2007;69:47–51.

- Bramen JE, Hranilovich JA, Dahl RE, Forbes EE, Chen J, Toga AW, Dinov ID, Worthman CM, Sowell ER. 2011. Puberty influences medial temporal lobe and cortical gray matter maturation differently in boys than girls matched for sexual maturity. *Cereb Cortex* 21: 636-646.
- Briere, J., & Gil, E. 1998. Self-mutilation in clinical and general population samples: Prevalence, correlates, and functions. *American Journal of Orthopsychiatry*, 68, 609–620.
- Brook, CG. 1999. Mechanism of puberty. *Hormone research*. 51 Suppl 3: 52–4.
- Brown-Séquard CE. 1889. The effects produced on man by subcutaneous injections of liquid obtained from the testicles of animals. *Lancet* 2.
- Burris AS, Banks SM, Carter CS, Davidson JM, Sherins RJ. A long-term, prospective study of the physiologic and behavioral effects of hormone replacement in untreated hypogonadal men. *J Androl* 1992;13:297–304.
- Bushman, B. J., & Anderson, C. A. 2001. Is it time to pull the plug on hostile versus instrumental aggression dichotomy. *Psychological review*, 108(1), 273.
- Campbell, A., Muncer, S., & Odber, J. 1997. Aggression and testosterone: Testing a bio-social model. *Aggressive Behavior*, 23(4), 229-238.
- Carreau S, Lambard S, Delalande C, Denis-Galeraud I, Bilinska B, and Bourguiba S. 2003. Aromatase expression and role of estrogens in male gonad: a review. *Reprod Biol Endocrinol* 1:35-41.
- Celec, P., Ostatníková, D., & Hodosy, J. 2015. On the effects of testosterone on brain behavioral functions. *Frontiers in neuroscience*, 9.
- Chapman, E., Baron-Cohen, S., Auyeung, B., Knickmeyer, R., Taylor, K., & Hackett, G. 2006. Fetal testosterone and empathy: Evidence from the empathy quotient (EQ) and the 'Reading the mind in the eyes' test. *Social Neuroscience*, 1, 135–148.
- Choong CS, and Wilson EM. 1998. Trinucleotide repeats in the human androgen receptor: a molecular basis for disease. *J Mol Endocrinol* 21(3):235-257.
- Cohen-Bendahan CC, van de Beek C, Berenbaum SA. 2005. Prenatal sex hormone effect on child and adult sex-typed behavior: methods and findings. *Neurosci Biobehav Rev* 29:353-384.
- Collacott, R. A., Cooper, S. A., Branford, D., & McGrother, C. 1998. Epidemiology of self-injurious behaviour in adults with learning disabilities. *British Journal of Psychiatry*, 173, 428–432.
- Collaer ML, Hines M. 1995. Human behavioral sex differences: a role for gonadal hormones during early development? *Psychol Bull* 118:45-107.

- Collins, A. M., & Loftus, E. F. 1975. A spreading-activation theory of semantic processing. *Psychological review*, 82(6), 407.
- Collins DW, Kimura D. 1997. A large sex difference on a twodimensional mental rotation task. *Behav Neurosci*;111: 845–849.
- Cook IA, Morgan ML, Dunkin JJ, David S, Witte E, Lufkin R, Abrams M, Rosenberg S, Leuchter AF. 2002. Estrogen replacement therapy is associated with less progression of subclinical structural brain disease in normal elderly women: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry* 17: 610-618.
- Cooke BM, Jordan CL, Breedlove SM. 2007. Pubertal growth of the medial amygdala delayed by short photoperiods in the Siberian hamster, *Phodus sungorus*. *Horm Behav* 52: 283-288.
- Constantino, J. N., Grosz, D., Saenger, P., Chandler, D. W., Nandi, R., & Earls, F. J. 1993. Testosterone and aggression in children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 32(6), 1217-1222.
- Dabbs, J. M. 1990. Salivary testosterone measurements: Reliability across hours, days, and weeks. *Physiology & Behavior*, 48(1), 83-86.
- Davis PJ, Lin HY, Mousa SA, Luidens MK, Hercbergs AA, Wehling M, and Davis FB. 2011. Overlapping nongenomic and genomic actions of thyroid hormone and steroids. *Steroids* 76(9):829-833.
- Detera-Wadleigh SD, and Fanning TG. 1994. Phylogeny of the steroid receptor superfamily. *Mol Phylogenet Evol* 3(3):192-205.
- Dewey D, Centell M, Crawford SG. 2007 Motor and gestural performance in children with autism spectrum disorders, developmental coordination disorder, and/or attention deficit hyperactivity disorder. *J Int Neuropsychol Soc*;13:246–56.
- Dmitrieva, T. N., Oades, R. D., Hauffa, B. P., & Eggers, C. 2001. Dehydroepiandrosterone sulphate and corticotropin levels are high in young male patients with conduct disorder: comparisons for growth factors, thyroid and gonadal hormones. *Neuropsychobiology*, 43(3), 134-140.
- Dominick, K. C., Davis, N. O., Lainhart, J., Tager-Flusberg, H., & Folstein, S. 2007. Atypical behaviors in children with autism and children with a history of language impairment. *Research in developmental disabilities*, 28(2), 145-162.
- Durdiakova, J., Ostatnikova, D., & Celec, P. 2010. Testosterone and its metabolites--modulators of brain functions. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 71(4), 434-454.
- Duverger H, Dafonseca D, Bailly D, Deruelle C. 2007. Theory of mind in Asperger syndrome. *Encephale*;33:592–7.

- Falter CM, Plaisted KC, Davis G. 2008. Visuo-spatial processing in autism-testing the predictions of extreme male brain theory. *J Autism Dev Disord* ;38:507–15.
- Favazza, A. R. 1998. The coming of age of self-mutilation. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 186, 259– 268.
- Favazza, A. R., & Conterio, K. 1989. Female habitual self-mutilators. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 79, 283–289.
- Favazza, A. R., & Rosenthal, R. J. 1993. Diagnostic issues in self-mutilation. *Hospital and Community Psychiatry*, 44, 134 –140.
- Fein, D., Waterhouse, L., Lucci, D., Pennington, B., & Humes, M. 1985. Handedness and cognitive functions in pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 15, 323–333.
- Fink G, Summer BEH, McQueen JK, Wilson H, Rosie R. 1988. Sex steroid control of mood, mental state and memory. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 25:764-755.
- George, M. S., Ketter, T. A., & Post, R. M. 1994. Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. *Depression*, 2(2), 59-72.
- Geschwind N, Galaburda AM. 1985. Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: III. A hypothesis and a program for research. *Arch Neurol* 42: 634-654.
- Ghaziuddin, M. 2005. *Mental health aspects of Autism and Asperger Syndrome*. London: Jessica Kingsley.
- Ghaziuddin, M., Tsai, L., & Ghaziuddin, N. 1991. Brief report: Violence in Asperger syndrome, a critique. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 21, 349–354.
- Giedd, J. N., Snell, J. W., Lange, N., Rajapakse, J. C., Casey, B. J., Kozuch, P. L., et al. 1996. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: Ages 4–18. *Cerebral Cortex*, 6, 551–560.
- Gogtay N, Thompson PM. 2010. Mapping gray matter development: implications for typical development and vulnerability to psychopathology. *Brain Cogn* 72: 6-15.
- Golubchik, P., Mozes, T., Maayan, R., & Weizman, A. 2009. Neurosteroid blood levels in delinquent adolescent boys with conduct disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 19(1), 49-52.
- van Goozen, S. H., Matthys, W., Cohen-Kettenis, P. T., Thijssen, J. H., & van Engeland, H. 1998. Adrenal androgens and aggression in conduct disorder prepubertal boys and normal controls. *Biological psychiatry*, 43(2), 156-158.
- Green R. G. 2001. *Human Aggression*. *Taylor & Francis* (2).

- Greenland KJ, and Zajac JD. 2004. Kennedy's disease: pathogenesis and clinical approaches. *Intern Med J* 34(5):279-286.
- Guerriero, G. 2009. "Vertebrate sex steroid receptors: evolution, ligands, and neurodistribution.". *Annals of the New York Academy of Sciences* 1163: 154–68. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04460.x. PMID 19456336.
- Gur RC, Alsop D, Glahn D, Petty R, Swanson CL, Maldjian JA, Turetsky BI, Detre JA, Gee J, Gur RE. 2000. An fMRI study of sex differences in regional activation to a verbal and a spatial task. *Brain Lang*;74:157–170.
- Halpern DF. 1992. Sex differences in cognitive abilities. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Erlbaum,.
- Harden, A. Y., Minshew, N. J., Mallikarjuhn, M., & Keshavan, M. S. (2001). Brain volume in autism. *Journal of Child Neurology*, 16, 421–424.
- Harony, H., & Wagner, S. 2010. The contribution of oxytocin and vasopressin to mammalian social behavior: potential role in autism spectrum disorder. *Neurosignals*, 18(2), 82-97.
- Hayes F.A. 2016. The PROCESS macro for SPSS and SAS. <http://www.processmacro.org/index.html>
- Hazlett, H. C., Poe, M., Gerig, G., Smith, R. G., Provenzale, J., Ross, A., et al. 2005. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: Birth through age 2 years. *Archives of General Psychiatry*, 62, 1366–1376.
- Hawton, K., Kingsbury, S., Steinhardt, K., James, A., and Fagg, J. 1999. Repetition of deliberate self-harm by adolescents: the role of psychological factors. *Journal of Adolescence* 22 (3): 369–378.
- Hickey, T., Chandy, A., & Norman, R. J. 2002. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(1), 161-165.
- Hines M. 2010. Sex-related variation in human behavior and the brain. *Trends cog sci* 14: 448-456.
- Hines, M., & Shipley, C. 1984. Prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES) and the development of sexually dimorphic cognitive abilities and cerebral lateralization. *Developmental Psychology*, 20, 81–94.
- van Honk J, Harmon-Jones E, Morgan BE and Schutter DJ. 2010. Socially explosive minds: the triple imbalance hypothesis of reactive aggression. *J Pers*, 78(1), 67-94.
- Howlin PA, Charman T, Ghaziuddin M. 2011. *Developmental Disorders*, London: SAGE 13: 978-1-4129-4486-1.

- Itzhak BE, Lahat E, Burgin R, Zachor AD. 2008. Cognitive, behavior and intervention outcome in young children with autism. *Res Dev Disabil*;29:447–58.
- Iwata, B. A., Dorsey, M. F., Slifer, K. J., Bauman, K. E., & Richman, G. S. 1994. Toward a functional analysis of self-injury. *Journal of applied behavior analysis*, 27(2), 197-209.
- Janowsky JS, Oviatt SK, Orwoll ES. 1994. Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav Neurosci*;108:325–332.
- Jensen PS, Shervette RE, et. al. 1993. Anxiety and depressive disorders in attention deficit hyperactivity disorder with hyperactivity: new findings. *Americal Journal of Psychiatry* 150: 1203-1209.
- Joyce PR, Light KJ, Rowe SL, Cloninger CR, Kennedy MA. 2010. Self-mutilation and suicide attempts: relationships to bipolar disorder, borderline personality disorder, temperament and character, *Aust N Z J Psychiatry*. 44 (3): 250–7.
- Kaland N, Smith L, Mortensen EL. 2008. Brief report: cognitive flexibility and focused attention in children and adolescents with Asperger syndrome or high-functioning autism as measured on the computerized version of the Wisconsin Card Sorting Test. *J Autism Dev Disord*;38:1161–5.
- Kancheva R, Hill M, Novak Z, Chrastina J, Kancheva L and Starka L. 2011. Neuroactive steroids in periphery and cerebrospinal fluid. *Neuroscience*, 191, 22-27.
- Kanner, L. 1943. Autistic disturbances of affective contact (pp. 217-250). publisher not identified.
- Kessler RC, Adler L, et. al. 2006. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the natinal comorbidity survey replication. *Americal Journal of Psychiatry* 163(4):716-723.
- King JA, Rosal MC, Ma Y and Reed GW. 2005. Association of stress, hostility and plasma testosterone levels. *Neuro Endocrinol Lett*, 26(4), 355-360.
- Klonsky, E. D. 2007. The functions of deliberate self-injury: A review of the evidence. *Clinical psychology review*, 27(2), 226-239.
- Knickmeyer R, Baron-Cohen S, Raggatt P and Taylor K. 2005. Foetal testosterone, social relationships, and restricted interests in children. *J Child Psychol Psychiatry*, 46(2), 198-210.
- Knickmeyer, R., Baron-Cohen, S., Raggatt, P., Taylor, K., & Hackett, G. 2006. Fetal testosterone and empathy. *Hormones and Behavior*, 49, 282–292.
- Koshino H, Kana RK, Keller TA, et al. 2008. fMRI investigation of working memory for faces in autism: visual coding and underconnectivity with frontal areas. *Cereb Cortex*;18:289–330.

- Lai, M. C., & Baron-Cohen, S. 2015. Identifying the lost generation of adults with autism spectrum conditions. *The Lancet Psychiatry*, 2(11), 1013-1027.
- Leekam, S. R., Prior, M. R., & Uljarevic, M. 2011. Restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders: a review of research in the last decade. *Psychological bulletin*, 137(4), 562. ISO 690
- Lobotsky J., Wyss H., Segre E.J., Lloyd C.W. 1964. Plasma testosterone in the normal woman. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.
- Lord, C., Cook, E. H., Leventhal, B. L., & Amaral, D. G. 2000. Autism spectrum disorders. *Neuron*, 28(2), 355-363.
- Lord, C., Sekerovic, Z., & Carrier, J. 2014. Sleep regulation and sex hormones exposure in men and women across adulthood. *Pathologie Biologie*, 62(5), 302-310.
- MacLusky NJ, Hajszan T, Prange-Kiel J, Leranth C. 2006. Androgen modulation of hippocampal synaptic plasticity. *Neuroscience* 138: 957-965.
- Manning, J. T., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., & Sanders, G. 2001. The 2nd to 4th digit ratio and autism. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43, 160–164.
- Manning, J. T., Scutt, D., Wilson, J., & Lewis-Jones, D. I. 1998. The ratio of 2nd to 4th digit length: A predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Human Reproduction*, 13, 3000–3004.
- Mannuzza S, Klein RG, et.al. 1993. Adult outcome of hyperactive boys: educational achievement, occupational rank and psychiatric status. *Archives of General Psychiatry* 50:565-576.
- McClintock, K., Hall, S., & Oliver, C. 2003. Risk markers associated with challenging behaviours in people with intellectual disabilities: A meta-analytic study. *Journal of Intellectual Disability Research*, 47, 405–416.
- McManus, I. C., Murray, B., Doyle, K., & Baron-Cohen, S. 1992. Handedness in childhood autism shows a dissociation of skill and preference. *Cortex*, 28, 373–381.
- Matsumoto A. 2001. Androgen stimulates neuronal plasticity in the perineal motoneurons of aged male rats. *J Comp Neurol* 430: 389-395.
- Matsumoto A. 2005. Testosterone prevents synaptic loss in the perineal motoneuron pool in the spinal cord in male rats exposed to chronic stress. *STRESS* 8: 133-140.
- Matsunaga M, Ukena K, and Tsutsui K. 2002. Androgen biosynthesis in the quail brain. *Brain Res* 948(1-2):180-185.
- Meltzer, Howard; et al. 2000. *Non Fatal Suicidal Behaviour Among Adults aged 16 to 74*, Great Britain: The Stationery office, ISBN 0-11-621548-8.

- Meriggiola, M. C., Noonan, E. A., Paulsen, C. A., & Bremner, W. 1996. Annual patterns of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, testosterone and inhibin in normal men. *Human Reproduction*, 11(2), 248-252.
- Milne, E., White, S., Campbell, R., Swettenham, J., Hansen, P., & Ramus, F. 2006. Motion and form coherence detection in autistic spectrum disorder: Relationship to motor control and 2:4 digit ratio. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36, 225–237.
- Neave N. 2008. *Hormones and behaviour: a psychological approach*. Cambridge: Cambridge Univ. Press. ISBN 978-0521692014.
- Ngun TC, Ghahramani N, Sanchez FJ, Bockland S, Vilain E. 2010. The genetics of sex differences in brain and behavior. *Front Neuroendocrinol* 32: 227-246.
- Olson EA, Collins PF, Hooper CJ, Muetzel R, Lim KO, Luciana M. 2009. White matter integrity predicts delay discounting behavior in 9- to 23-year-olds: a diffusion tensor imaging study. *J Cogn Neurosci* 21: 1406-1421.
- Ornitz M, Ritvo R. 1968. Perceptual inconstancy in early infantile autism. *Archives of General Psychiatry*, 18:76-98.
- Packard, M. G., Schroeder, J. P., & Alexander, G. M. 1998. Expression of testosterone conditioned place preference is blocked by peripheral or intra-accumbens injection of α -flupenthixol. *Hormones and behavior*, 34(1), 39-47.
- Pivovarciova, A., Durdiakova, J., Hnilicova, S., Kubranska, A., Vidosovicova, M., Kvasnickova, G., & Ostatnikova, D. 2015. Problem Behavior and Testosterone in Pre-pubertal Boys with Autism Spectrum Disorder. *European Psychiatry*, 30, 196.
- Pivovarciova A, Durdiakova J, Babinska K, Kubranska A, Vokalova L, Minarik G, Celec P, Murin M and Ostatnikova D. 2016. Testosterone and Androgen Receptor Sensitivity in Relation to Hyperactivity Symptoms in Boys with Autism Spectrum Disorders. *PLoS One*, 11(2), e0149657.
- Polanczyk G, de Lima MS, et al. 2007. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis, *American Journal of Psychiatry* 164(6): 942-948.
- Rashid M, Singla D, Sharma A, Kumar M and Raghava GPS. 2009. Hmrbase: a database of hormones and their receptors. *BMC Genomics* 10(1): 307.
- Reiss, S., & Rojahn, J. 1993. Joint occurrence of depression and aggression in children and adults with mental retardation. *Journal of Intellectual Disability Research*, 37(3), 287-294.
- Rizzolatti, G., Sinigaglia, C. 2010. The functional role of the parieto-frontal mirror circuit: interpretations and misinterpretations. *Nature Rev. Neurosci.*, 11(4), 264-74
- Rojahn, J., Matson, J. L., Lott, D., Esbensen, A. J., & Smalls, Y. 2001. The Behavior Problems Inventory: An instrument for the assessment of self-injury, stereotyped behavior, and

aggression/destruction in individuals with developmental disabilities. *Journal of autism and developmental disorders*, 31(6), 577-588.

Romeo RD, Diedrich SL, Sisk CL. 2000. Effects of gonadal steroids during pubertal development on androgen and estrogen receptor-alpha immunoreactivity in the hypothalamus and amygdala. *J Neurobiol* 44: 361-368.

Romeo RD, Waters EM, McEwen BS. 2004. Steroid-induced hippocampal synaptic plasticity: sex differences and similarities. *Neuron Glia Biol* 1:219-229.

Ruta L, Ingudomnukul E, Taylor K, Chakrabarti B and Baron-Cohen S. 2011. Increased serum androstenedione in adults with autism spectrum conditions. *Psychoneuroendocrinology*, 36(8), 1154-1163.

Rynn MA, Brawman-Mintzer O 2004. "Generalized anxiety disorder: acute and chronic treatment". *CNS Spectr* 9 (10): 716–23. PMID 15448583.

Satz, P., Soper, H., Orsini, D., Henry, R., & Zvi, J. 1985. Handedness subtypes in autism. *Psychiatric Annals*, 15, 447–451.

Schmidtova E, Kelemenova S, Celec P, Ficek A and Ostatnikova D. 2010. Polymorphisms in Genes Involved in Testosterone Metabolism in Slovak Autistic Boys. *Endocrinologist*, 20(5), 245- 249.

Schroeder, S. R., Schroeder, C. S., Smith, B., & Dalldorf, J. 1978. Prevalence of self-injurious behaviors in a large state facility for the retarded: A three-year follow-up study. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 8, 261–269.

Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. 2008. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(8):921-929.

Soper, H., Satz, P., Orsini, D., Henry, R., Zvi, J., & Schulman, M. 1986. Handedness patterns in autism suggest subtypes. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 16, 155–167.

Stanley, B., Gameroff, M. J., Michalsen, V., & Mann, J. J. 2001. Are suicide attempters who self-mutilate a unique population? *American Journal of Psychiatry*, 158, 427–432.

Swaab DF. 2007. Sexual differentiation of the brain and behavior. *Best pract Res Clin Endocrinol Metab* 21: 431-444.

Tordjman, S., Anderson, G. M., McBride, P. A., Hertzog, M. E., Snow, M. E., Hall, L. M., ... & Cohen, D. J. 1995. Plasma androgens in autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 25(3), 295-304.

- Tut TG, Ghadessy FJ, Trifiro MA, Pinsky L, and Yong EL. 1997. Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced transactivation, impaired sperm production, and male infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 82(11):3777-3782.
- Vandenbroucke MW, Steven Scholte H, van Engeland H, Lamme VA, Kemner C. 2007. Coherent versus component motion perception in autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*;Oct 19 (Epub. online).
- Walsh, B. W., & Rosen, P. M. 1988. *Self-mutilation: Theory, research, and treatment*. New York: Guilford Press.
- Wang C, Alexander G, Berman N, Salehian B, Davidson T, McDonald V, Steiner B, Hull L, Callegari C, Swerdloff RS. 1996. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*;81:3578–3583.
- White, SW, Oswald D, Ollendick T, Scahill L. 2009. Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders, *Clinical Psychology Review*, 29(3):216-229.
- World Health organization. 2012. *International classification of diseases (ICD)*.
- Wu XY, Li ZL, Wu CY, Liu YM, Lin H, Wang SH, and Xiao WF. 2010. Endocrine traits of polycystic ovary syndrome in prenatally androgenized female Sprague- Dawley rats. *Endocr J* 57(3):201-209.
- Yi-Zhen, Y. U., & Jun-Xia, S. H. I. 2009. Relationship between levels of testosterone and cortisol in saliva and aggressive behaviors of adolescents. *Biomedical and Environmental Sciences*, 22(1), 44-49. ISO 690
- Zarcone, J. R., Rodgers, T. A., Iwata, B. A., Rourke, D. A., & Dorsey, M. F. 1991. Reliability analysis of the Motivation Assessment Scale: A failure to replicate. *Research in Developmental Disabilities*, 12(4), 349-360.
- Zehr JL, Todd BJ, Schulz KM, McCarthy MM, Sisk CL. 2006. Dendritic pruning of the medial amygdala during pubertal development of the male Syrian hamster.
- Zlotnick, C., Mattia, J. I., & Zimmerman, M. 1999. Clinical correlates of self-mutilation in a sample of general psychiatric patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 187, 296–301.
- Zhu YS, and Imperato-McGinley JL. 2009. 5alpha-reductase isozymes and androgen actions in the prostate. *Ann N Y Acad Sci* 1155:43-56.

Prílohy

Príloha 1

Dotazník problémového správania BPI-01

Dotazník problémového správania - 01
(BPI-01)

Meno:
ID/Rodné číslo:
Dátum:

KLIENT/DIEŤA		
Rodné číslo:	Vek: roky mesiace	Pohlavie: mužské ženské
Etnicita/rasa: a) kaukazská b) iná		
Porucha intelektu: a) mentálna subnorma (IQ 89-70) b) ľahká duševná zaostalosť (IQ 69-50) c) stredná duševná zaostalosť (IQ 49-35) d) ťažká a hlboká duševná zaostalosť (IQ menej ako 35) e) neznáma		

RESPONDENT		
Vzťah ku klientovi:		
a) biologický rodič	b) právny zástupca/náhradný rodič	c) iní príbuzný(ako rodič)
d) učiteľ/pracovník, zariadenia s dennou starostlivosťou	e) psychológ	f) case manager
g) behaviorálny špecialista	h) iné	
Čas, ktorý bežne strávite s klientom cez deň: hodín		
Ako dlho poznáte klienta:		

Zhrnutie skórovania		
Podškála	Skórovanie frekvencie	Skórovanie závažnosti
Sebapoškodzovanie		
Stereotypické správanie		
Agresívne/deštruktívne správanie		

Pokyny k vyplňaniu dotazníka

Na nasledujúcich stranách nájdete všeobecné definície problémového správania, po ktorých budú nasledovať špecifické popisy 3 typov problémového správania: sebapoškodzovanie (položky 1-15), stereotypické/opakujúce sa správanie (položky 16-40) a agresívne/deštruktívne správanie (položky 41-52).

Prosím vyznačte, ktoré správanie ste pozorovali u dieťaťa počas posledných 2 mesiacov, zakrúžkovaním čísla v príslušnom okienku čím vyjadrite a) ako často sa popisované správanie obvyčajne vyskytuje (**frekvencia**) a b) akú veľkú časť z problému toto správanie reprezentuje (**závažnosť**).

Ak správanie nebolo nikdy pozorované počas posledných 2 mesiacov, vyznačte „nikdy“ (resp. číslo „0“).

Príklad vyplňania dotazníka

Uvádzame príklady 3 položiek skórovaných na príklade správania osoby menom Jana.

- 1) Nikdy som nepozoroval/a, že by Jana hrýzla sama seba. (vyznač „nikdy“ alebo „0“ na položke 1).
- 2) Avšak Jana sa facká a udiera do tváre. Keď ju nepozorujeme, robí to takmer stále (vyznač „každú hodinu“ alebo „4“ na škále frekvencie položky 2). Toto správanie spôsobuje závažné poškodenia a Jana má hrubé jazvy po ranách na čele (vyznač „závažné“ alebo „3“ na škále závažnosti).
- 3) Takisto vieme, že Jana sa často udiera do stehien, toto sa deje menej často, približne každých 5 až 10 dní (vyznač „týždenne“ alebo „2“ na škále frekvencie pre položku 3). Avšak toto správanie má vážne dôsledky, pretože jej spôsobuje závažné modriny (vyznač „závažné“ alebo „3“ na škále závažnosti pre položku 3).
- 4) Na to, aby sme získali skóre subškály, sčítame číselné hodnoty vo všetkých okienkach, osobitne na škále pre frekvenciu a osobitne pre závažnosť.

		Frekvencia					Závažnosť		
		nikdy	mesačne	týždenne	denne	Každú hodinu	mierna	stredná	závažná
1	Hryzenie seba (tak silné, že je vidno odtlačky zubov, niekedy sa môže vyskytnúť začervenanie alebo poškodenie kože)	X	1	2	3	4	1	2	3
2	Udieranie hlavy rukou alebo inými časťami tela (napr. fackanie sa, kolenom do čela) alebo inými objektami (napr. búchanie sa o stenu, búchanie si hračky o hlavu)	0	1	2	3	X	1	2	X
3	Udieranie iných častí tela (okrem hlavy) vlastnou rukou alebo inými časťami tela (napr. kopanie sa, údery do ramien alebo stehien) alebo inými predmetmi (napr. udieranie nôh palicou, „boxovanie“ do steny).	0	1	X	3	4	1	2	X

SEBAPOŠKODZOVANIE

Všeobecná definícia: Sebapoškodzovanie (SP) spôsobuje poškodenie na vlastnom tele osoby: poškodenie sa buď už vyskytlo, alebo ho môžeme očakávať, ak správanie nebudeme liečiť. SP sa vyskytuje opakovane rovnakým spôsobom a je charakteristické pre danú osobu.

		Frekvencia					Závažnosť		
		nikdy	mesačne	týždenne	denne	Každú hodinu	mierna	stredná	závažná
1	Hryzenie seba (tak silné, že je vidno odtlačky zubov, niekedy sa môže vyskytnúť začervenanie alebo poškodenie kože)	0	1	2	3	4	1	2	3

2	Udieranie do hlavy vlastnou rukou alebo inými časťami tela (napr. fackanie sa, kolenom do čela) alebo inými objektmi (napr. búchanie sa o stenu, búchanie si hračky o hlavu)	0	1	2	3	4	1	2	3
3	Udieranie do iných častí tela (okrem hlavy) vlastnou rukou alebo inými časťami tela (napr. kopanie sa, údery do ramien alebo stehien) alebo inými predmetmi (napr. udieranie nôh palicou, „boxovanie“ do steny).	0	1	2	3	4	1	2	3
4	Poškriabanie seba (tak silné, že vidno začervenanie kože, takisto sa môže vyskytnúť poškodenie povrchu kože)	0	1	2	3	4	1	2	3
5	Vracanie a ruminácia (návrat prehltnutého jedla do úst a znovu prežúvanie)	0	1	2	3	4	1	2	3
6	Štipanie seba (tak silné, že vidno začervenanie kože, môže sa vyskytnúť aj poškodenie povrchu kože)	0	1	2	3	4	1	2	3
7	Pica: Dávanie do úst alebo prehĺtanie objektov, ktoré sú nevhodné na konzumáciu z dôvodov zdravotných alebo hygienických (predmety, ktoré nie sú určené na jedenie: výkaly, tráva, papier, odpadky, vlasy).	0	1	2	3	4	1	2	3
8	Vkladanie objektov do telových otvorov (napr. nos, uši, análny otvor,...).	0	1	2	3	4	1	2	3
9	Ťahanie nechťov na rukách alebo nohách	0	1	2	3	4	1	2	3
10	Vkladanie prstov do telových otvorov (žmolenie očí, prsty do análneho otvoru,...)	0	1	2	3	4	1	2	3
11	Prehĺtanie vzduchu vedúce k nafúknutému bruchu	0	1	2	3	4	1	2	3
12	Ťahanie vlasov (vytrhne si trs vlasov)	0	1	2	3	4	1	2	3
13	Extrémne pitie (napr. viac ako 3l tekutín/denne)	0	1	2	3	4	1	2	3
14	Škrípanie zubami (na zuboch vidno stopy po škrípaní)	0	1	2	3	4	1	2	3
15	Iné.....	0	1	2	3	4	1	2	3
		Frekvencia spolu					Závažnosť spolu		

STEREOTYPICKÉ SPRÁVANIE

Všeobecná definícia: stereotypické správanie vyzerá nezvyčajne, zvlášťne alebo nevhodne v bežných situáciách. Sú to dobrovoľné činy, ktoré sa vyskytujú opakovane rovnakým spôsobom a sú charakteristické pre danú osobu. Avšak NESPOSObUJÚ fyzické poškodenie.

		Frekvencia					Závažnosť		
		nikdy	mesačne	týždenne	denne	Každú hodinu	mierna	stredná	závažná
16	Kývanie sa dopredu a dozadu	0	1	2	3	4	1	2	3
17	Čuchanie/privoniavanie predmetov	0	1	2	3	4	1	2	3
18	Točenie vlastného tela	0	1	2	3	4	1	2	3
19	Mávanie alebo trasenie ramenami	0	1	2	3	4	1	2	3
20	Krútenie hlavou	0	1	2	3	4	1	2	3
21	Vrtenie sa, krútenie sa dookola na jednom mieste	0	1	2	3	4	1	2	3
22	Robenie opakujúcich sa pohybov tela	0	1	2	3	4	1	2	3
23	Pobehovanie namiesto dopredu a dozadu	0	1	2	3	4	1	2	3
24	Krútenie predmetmi (ako napr. špirála „vlk“ na zemi)	0	1	2	3	4	1	2	3
25	Opakujúce sa pohyby rúk	0	1	2	3	4	1	2	3
26	Kričanie a jačanie	0	1	2	3	4	1	2	3
27	Čuchanie vlastného tela	0	1	2	3	4	1	2	3
28	Poskakovanie naokolo	0	1	2	3	4	1	2	3
29	Točenie predmetmi	0	1	2	3	4	1	2	3
30	Mať záchvaty behania naokolo	0	1	2	3	4	1	2	3
31	Robenie komplexných pohybov rúk a prstov	0	1	2	3	4	1	2	3
32	Manipulovanie predmetmi opakovane	0	1	2	3	4	1	2	3
33	Robenie sústavných pohybov prstami	0	1	2	3	4	1	2	3

34	Šúchanie sa	0	1	2	3	4	1	2	3
35	„Civenie“ na svoje ruky alebo predmety	0	1	2	3	4	1	2	3
36	Robenie bizarných postojov tela	0	1	2	3	4	1	2	3
37	Tlieskanie	0	1	2	3	4	1	2	3
38	Grimasovanie	0	1	2	3	4	1	2	3
39	Mávanie rukami	0	1	2	3	4	1	2	3
40	Iné.....	0	1	2	3	4	1	2	3
		Frekvencia spolu					Závažnosť spolu		

AGRESÍVNE/DEŠTRUKTÍVNE SPRÁVANIE									
Všeobecná definícia: Agresívne alebo deštruktívne správanie sú útočné činy alebo zjavne uvážené útoky namierené na ostatných alebo na iné objekty. Vyskytujú sa opakovane rovnakým spôsobom a sú charakteristické pre danú osobu.									
		Frekvencia					Závažnosť		
		nikdy	mesačne	tyždenne	denne	Každú hodinu	mierna	stredná	závažná
41	Udieranie iných	0	1	2	3	4	1	2	3
42	Kopanie iných	0	1	2	3	4	1	2	3
43	Sácanie do iných	0	1	2	3	4	1	2	3
44	Hryzenie iných	0	1	2	3	4	1	2	3
45	Schmatnutie alebo ťahanie iných	0	1	2	3	4	1	2	3
46	Poškriabanie iných	0	1	2	3	4	1	2	3
47	Štipanie iných	0	1	2	3	4	1	2	3
48	Plúvanie na iných	0	1	2	3	4	1	2	3
49	Slovné napádanie iných	0	1	2	3	4	1	2	3
50	Ničenie vecí (trhanie šatstva, hádzanie stoličiek, rozbíjanie stolov)	0	1	2	3	4	1	2	3
51	Správanie sa nepekne a kruto k ostatným (napr. branie hračiek alebo jedla od iných, šikanovanie)	0	1	2	3	4	1	2	3
52	Iné.....	0	1	2	3	4	1	2	3
		Frekvencia spolu					Závažnosť spolu		