

Assist. Prof. Vladimir Trajkovski, M.D, Ph.D
Institute of Special Education and Rehabilitation
Faculty of Philosophy
University "St. Cyril and Methodius"
1000 Skopje, Republic of Macedonia
E-mail: vladotra@fzf.ukim.edu.mk

Abstract

Biomedical treatments of autism

Autism and allied autistic spectrum disorders (ASD) present myriad behavioral, clinical, and biochemical abnormalities. No one method alone is usually effective in treating autism, professionals and families have found that a combination of treatments may be effective in treating symptoms and behaviors that make it hard for individuals with autism to function. Parental participation, advanced testing protocols, and eclectic treatment strategies have driven progress toward cure. Behavioral modification and structured education are beneficial but insufficient. Dietary restrictions, including removal of milk and other casein dairy products, wheat and other gluten sources, sugar, chocolate, preservatives, and food coloring are beneficial and prerequisite to benefit from other interventions.

Individualized IgG or IgE testing can identify other troublesome foods but not non-immune mediated food sensitivities. Gastrointestinal improvement rests on controlling Candida and other parasites, and using probiotic bacteria and nutrients to correct dysbiosis and decrease gut permeability. Detoxification of mercury and other heavy metals by DMSA/DMPS chelation can have marked benefit.

Many nutrient supplements are beneficial and well tolerated, including dimethylglycine (DMG) and a combination of pyridoxine (vitamin B6) and magnesium, both of which benefit roughly half of ASD cases. Vitamins A, B6, B12, C, and folic acid; the minerals calcium and zinc; cod liver oil; and digestive enzymes, all offer benefit. Secretin, a triggering factor for digestion, is presently under investigation. Immune therapies (pentoxifyllin, intravenous immunoglobulin, transfer factor, and colostrum) benefit selected cases. Long-chain omega-3 fatty acids offer great promise.

Current pharmaceuticals fail to benefit the primary symptoms and can have marked adverse effects. Individualized, indepth clinical and laboratory assessments and integrative parent-physician-scientist cooperation are the keys to successful ASD management.

Not all researchers and experts agree about whether these therapies are effective or scientifically valid.

Key words: autism, biomedical, treatment

UVOD

Autizam (MIM 209850) je kompleksan neurobihevioralan poremećaj koji se javlja prije 3-će godine. Autizam je definiran na osnovu poremećaja u socijalnoj interakciji, poremećaja u verbalnoj i neverbalnoj komunikaciji i restriktivnim, repetitivnim i stereotipnim ponašanjem.

Drugi prateći simptomi: 60% loša pažnja i koncentracija, 40% su hiperaktivna, 43-88% imaju morbidne ili neuobičajene preokupacije, 37% imaju opsesivne poremećaje, 16-86% pokazuju kompulsije ili ritualističko ponašanje, 70% pokazuju stereotipne manerizme, 17-74% imaju anksioznost i strav, 9-44% pokazuju depresivno raspoloženje, iritabilnost, agitovanost i nesrazmerni afekat, 11% imaju poteškoće sa spavanjem, 24-43% imaju anamnezu o samopovređivanju i 8% imaju tikove.

Najčešće korišćenje vrste tretmana autizma su:

- Bihevioralna terapija
- Edukacija
- TEACCH program
- Lovaas program
- Vježbanje socijalnih veština
- Logopedska terapija
- Psihoterapija
- Muzikoterapija
- Terapija držanjem (Holding terapija)
- Dnevna životna terapija (Daily life therapy)
- Beogradska integrativna metoda (BIM)
- Medikamentozni tretman
- Imunološka terapija
- Biomedicinski tretman

Nijedan od ovih metoda sam ne može biti efektivan u tretiranju autizma. Profesionalci i porodice su primjetili da kombinacija ovih tretmana može biti efektivna u tretmanu simptoma i poremećenog ponašanja kod autizma. Sadašnje medikamente nemaju puno koristi za jezgrene simptome autizma i plus toga imaju markantne neželjene efekte. Samo dobra klinička i laboratorijska procena i integrativna suradnja između roditelja-lječnika-znanstvenika su ključevi za uspješan menadžment autizma. Neki roditelji dece sa autizmom su lječnici i znanstvenici. Oni pažljivo su opservirali svoje dece i primjenili su različite intervencije kao što su: dijeta, vitamini, bihevioralni i defektološki tretman.

Cilj ovog rada je detaljnije prikazivanje nekih od biomedicinskih tretmana i skretanje pažnje stručnjaka na što veću upotrebu ovih tretmana na našim Balkanskim prostorima.

U daljem tekstu biće detaljnije razrađeni najnovije vrste biomedicinskog tretmana koji se koriste u terapiji od grupe DAN lječnika.

1. Oksitocin

Oksitocin je mal peptidni hormon sastavljen od devet aminokiselina. On se normalno sekretuje kod majke za vrijeme porođaja i dojenja. U jednoj studiji ispitivane su koncentracije oksitocina kod 29 autistične djece i 30 izjednačenih po uzrastu djece bez autizma. Autistična djeca imala su niže nivoe oksitocina. Djeca bez autizma pokazala su više nivoe tokom uzrasta, šta nije bilo slučaj i sa autističnom djecom. Hollander i sur. uradili su duplo-slepu, placebo kontroliranu studiju davanjem infuziju

oksitocina kod adulta koji su bili autistični ili su imali Asperger-ov sindrom. Oni su primjetili smanjeno repetitivno ponašanje kod 13 od 15 opserviranih subjekata. Za razliku od njih samo 6 od 15 članova placebo grupe pokazale su smanjeno repetitivno ponašanje. Nisu bile nađene razlike u nus efektima između oksitocinske i placebo grupe. Ovi autori utvrdili su poboljšano socijalno ponašanje nakon oksitocinskog tretmana (Hollander i sur., 2003).

2. Tetrahydrobiopterin (R-BH4)

To je kemijsko jedinjenje potrebno za sintezu neurotransmitera, kao što su serotonin i ostali kateholamini. U jednoj pilot studiji apliciran je kod 6 predškolske autistične djece, a roditelji su referirali poboljšani kontakt očima, povećanu želju za interakcijom i povećan fond riječi. PET skenovi pokazali su 10% povećano vezivanje dopamina za D2 receptora u n. caudatusu i u putamenu. N. caudatus ima uticaj na procese motivacije, a putamen je povezan sa nesvjesnom koordinacijom jednostavnog senzomotornog ponašanja (Fernell i sur., 1997).

3. Ampakini

Ovo su relativno nova klasa lijekova koji povećavaju aktivnost AMPA receptora. Ovi receptori pomažu u prenošenju glutaminskih signala u mozgu. Studije su pokazale da određene zone u mozgu su manje aktivne i imaju manju gustinu AMPA receptora. Ovi lijekovi su poboljšali memoriju kod pacijenata sa Alchajmerovom bolešću. CX516 je ampakin koji ima efekat na kognitivne i bihevioralne simptome kod osoba sa Fragilnim X sindromom i autizmom (Danysz, 2002).

4. Sekretin

Sekretin je polipeptid sastavljen od 27 aminokiselina a sekretira se u tankom crjevu. Sekretin apsorbuje se u krvi i prouzrokuje pankreas na lučenje bikarbonata. Zbog njegovih zaštitnih i smirujućih efekata na crjevo, može se aplicirati kod pacijente koji imaju kroničnu dijareju.

Djeca sa autizmom i druga djeca koja imaju gastrointestinalne probleme mogu primiti sekretin za vrijeme dijagnostičkog testiranja. Jedan pacijent sa autizmom pri uzrastu od 4 godina primio je sekretin za vrijeme laboratorijskog testiranja. U periodu od 3 tjedana aplikacija infuzije sekretina markantno je poboljšala njegovo ponašanje. Mogao je izgovoriti preko 100 riječi, da izgovori kratke rječenice, da odgovara na pitanja i poboljšao je kontakt očima. Njegova dijareja takođe se poboljšala. Sekretin daje se u manjim dozama u vremenskom trajanju od 6 tjedana, a u velikoj dozi daje se pojedinačno. Nus efekti su moguća pojava osipa po koži, generalizirano crvenilo glave, vrata i grudi odmah nakon infuzije, groznica, tahikardija, povraćanje i povećana razdražljivost (Beck i sur., 1998).

Janet Kern i sur. proučivale su 19 autistične djece dajući im infuziju sekretina (2CU/kg) i jedna infuzija placebo slanog rastvora. Kod 5 momaka sa kroničnom dijarejom došlo je do smanjenje iritabilnosti, uznemirenosti, plača, hiperaktivnosti. Djeca sa autizmom i kroničnom dijarejom pokazale su poboljšanje u rječniku i smanjenje stereotipnog ponašanja (Kern i sur., 2002).

5. Antigljivična i fungicidna terapija

Probiotici su mikroorganizmi koji se koriste u terapijskim ciljevima da bi kontrolirali razmnožavanje gljiva, funga i bakterija u crijevima. Postoje stotinu različitih vrsta korisnih bakterija koje su dostupne u farmaceutskim kućama, a neki od njih su: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus*

salivarius, Lactobacillus termophilus i Lactobacillus plantarum. Koriste se u slijedećim formama: suspenzije, praškovi, kapsule i tablete. Preporučuje se simultana upotreba probiotika sa fungicidnom terapijom. Ukoliko se ne uzimaju probiotici simultano sa fungicidnim lijekovima, onda može se dogoditi da dođe do razmnožavanja patogenih bakterija.

Nystatin je jedan od najstarijih i najbezbednijih fungicidnih lijekova. Njegova bezbednost je zbog toga što on se ne apsorbira u krvotoku. Skoro 100% nistatina se eliminira preko fecesa. Zbog toga što ne ulazi u krv, on je bezbedan i ne može prouzrokovati ozbiljnije nus efekte. Puno autistične djece ne voli uzimati kapsule, i zato najbolja opcija je davanje u obliku suspenzije. Najčešće suspenzije nistatina sadrže 100.000 jedinica u 1 ml. Ako se on daje u 4-8 puta većim dozama od preporučenih onda može dovesti do povećane agresivnosti (Shaw, 2000).

6. Vitamin B6 i magnezij

Vitamin B6, je aktivni oblik pyridoxal-5-phosphata (P5P), i esencijalan kofaktor više metaboličkih puteva neurotransmitera: serotonin, GABA, dopamin, epinephrin, i norepinephrin. U 18 studija koji su sprovedeni za evaluaciju djelovanja vitamina B6 kod autistične osobe on je pokazao pozitivne rezultate i nijedan nus efekat nije bio primećen. V.E. Bonisch u 1968 god. izvjestio je da 12 od 16-oro djece sa autizmom imali su značajno poboljšanje u ponašanju kada su primili velike doze vitamina B6 od 100 mg do 600 mg na dan. Trojica od njegovih pacijenata za prvi put su progovorila.

U Rimlandovoj studiji vitamin B6 je pokazao značajno poboljšanje kod 30% - 40% od djece. Samo nekoliko djece je pokazalo minorne nus efekte (razdražljivost i preosetljivost na zvukove), no oni su nestali kad u terapiji je bio ubačen magnezij. Magnezij ne samo što eliminira nus efekte nego on vrlo često poboljšava govor i ponašanje. Djeca su pokazala izvanredne rezultate vitaminom B6. Ona su imala bolji kontakt očima, pokazivala su veći interes prema svjetu oko njih, manje su bila bijesna, govor je bio bolji.

LeLord i sur. uradili su istraživanje sa vitaminom B6 i magnezijem kod 44 autistične djece dajući im 1 gram/dan vitamin B6 i pola grama magnezija. Kod 14% primetili su markantno poboljšanje, kod 33% poboljšanje, 42% bili su bez poboljšanja i kod 11% pogoršavanje kliničke simptomatologije (Rimland, 2000).

7. Vitamin C

Vitamin C je važan antioksidans i može biti od velike koristi kod autistične djece. Vrlo retko može se primjetiti prava toksičnost, osim mogućnost formiranja kristala askorbinske kiseline u urinu, kada se ona daje u ekstremno visokim dozama. Vitamin C treba se dati u dozama od 5-10 mg/kg/dan sa postupnim povećanjem doze. Upotreba vitamina C bila je ispitivana u jednoj manjoj duplo-slepoj, placebo-kontroliranoj ukrštenoj studiji, gde je primjećeno ublaživanje simptoma kod autistične djece. Autori su postavili hipotezu da je njegovo djelovanje posljedica pretpostavljenih dopaminergičkih efekata. Rezultati ove studije još nisu potvrđeni (Dolske i sur., 1993).

8. Folna kiselina

Folna kiselina je esencijalna za većinu metaboličkih puteva. Jerome Lejeune saopštio je da davanje 250 mikrogramova folne kiseline na kg/tt/dan dovodi do velikih poboljšanja kliničke slike kod neke autistične djece sa Fragilnim X sindromom. On je davao folnu kiselinu tisućama mentalno retardiranih djece (najčešće Down-ovim sindromom) po 20 mg na dan u različitim studijama, bez ikakvih štetnih i nus efekata (Rimland, 1997).

9. Vitamin A

Vitamin A je vrlo važan za stanični rast i diferencijaciju stanica, posebno u epitelijalnim tkanjima i u mozgu. Megson je dala prirodni vitamin A 60-ro djece u trajanju od 3 mjeseca ili duže. Neka autistična djeca su pokazala markantno poboljšanje u jezgrenim simptomima, kao što su: jezik, očni kontakt, mogućnost za socijalizaciju i spavanje. Megson je postavila hipotezu da cis forma vitamina A iz ribljeg ulja deblokira centralne retinoidne receptore u mozgu. Važno je napomenuti da treba izbjegavati davanje ribljeg ulja koji je kontaminiran živom i ostalim teškim metalima (Megson, 2000).

10. Dimetilglicin (DMG)

Dimetilglicin je supstanca slatkog okusa koja je opisana kao prirodna, sa nepoznatim neželjenim i nus efektima. Više studija imaju dokazano da DMG povećava efikasnost imunog sustava, poboljšava fizičke i sportske performanse kod ljudi i životinja i ima širok rang korisnih efekata. Ima ga u malim koncentracijama u kafenoj riži i jetri. Roditelji ukazuju na primjetno bolje ponašanje, primjetili su bolji kontakt očima, govor je bio poboljšan, a djeca su pokazala veći interes i mogućnost za konverzaciju. Ako se javi početno povećanje hiperaktivnosti (5-10% slučajeva), onda treba smanjiti dozu. U tom slučaju dodaje se 800 mikrograma folne kiseline. DMG se daje 2-3 tjedana, a zatim se dodaje B6 i magnezij što također treba davati postupno (Rimland, 2000).

11. Alfa-lipojična kiselina

Alfa-lipojična kiselina je ditiol maslačna kiselina koja predstavlja prirodni helatorski agens i moćan antioksidans. Davanje počinje se dozom od 1-3 mg/kg/dan i povećava do 10mg/kg/dan. Alfa-lipojična kiselina je prirodni produkt ljudskih stanica i zbog toga ima minimalnu toksičnost. Ispitivane doze iznad 25mg/kg/dan aplicirane više od 3 godine kod odrasle osobe nisu pokazale toksičnost. Alfa-lipojična kiselina može olakšati odstranivanje žive koja se nalazi intracelularno. Ovo može biti vrlo korisno za mobiliziranje žive i omogućavanje dostupnosti za DMSA koja će nakon toga vezati živu (ziegler i sur., 1999).

12. Melatonin

Melatonin je hormon pinealne žljezde (antioksidans) koji djeluje na regulaciji ciklusa san/budno stanje. On je skoncentriran u mitohondrijama i štiti njih od oksidativnog oštećenja. Autistične djece imaju poremećen ciklus san/budno stanje i zbog toga treba davati melatonina u dozama od 0,1 mg/kg. Neki kliničari su primjetili da kod odraslih u dozama od 0,3 mg/kg može biti efektivan u razbijanju noćnog košmara (Gordon, 2000).

13. Cink

Cink je značajan za razvoj mozga, adrenalne žljezde, GIT i imunog sustava. Serotoninska sinteza je ovisna cink-aktivirajućih enzima i također cink je važan za aktivaciju antioksidantnih enzima i drugih proteina važni za rast i homeostazu. Cink djeluje povezan sa bakrom i kad padaju nivoi cinka, bakar se povećava u serumu. Bradstreet i Kartzinel su našli cinkovu deficienciju kod 90% autističnih slučajeva. Walsh je analizirao bakar i cink u krvi 318 autističnih subjekata i našao je abnormalno povećanu stopu bakar:cink kod 85%. Walsh-ovi nalazi su potkrepljeni od Adamsa i sur. koji su objavili da autistične osobe trebaju isključiti bakar od njihove multipne vitaminske terapije (Adams i sur., 2002).

14. Esencijalne maslačne kiseline

Esencijalne maslačne kiseline su konstituenti staničnih membrana, pomagajući signalnu informaciju od vani prema unutrašnjost stanice. Mogu biti zasićene i nezasićene. Kod nezasićenih 2C, 4C, 6C ili više njih atoma su povezani duplim vezama. Oni sa 20C i 22C atoma su ključni za prenatalni i postnatalni razvoj mozga. Maslačne kiseline koje izgrađuju staničnu membranu su najčešće nezasićeni i imaju od 18 do 24 ugljeničnih atoma. Biološki najvažniji su omega-3 (dokoheksanoična kiselina) i omega-6 (arahidonska kiselina). Bradstreet i Kartzinel su našli deficit omega-3 kod skoro 100% slučajeva sa autističnim spektrom poremećaja. Megson je prikazala da riblje ulje, je bogato omega-3 i vitaminom A i D, čija aplikacija obezbeđuje koristi za autističnu djecu (Hardy & Hardy, 2002).

15. Dijeta bez glutena i kazeina

Gluteni su proteini koji pripodaju klasi monokotiledona, a kazein je fosfoprotein koji se nalazi u mlijeku. Postoje sigurni podaci da neke autistične osobe su intolerantni prema hrani koja sadrži gluten i kazein, i pri tom oni reagiraju sa mnogim fizikalnim i bihevioralnim problemima kao što su: glavobolja, bol u želucu, gađenjem, vrištanjem i plakanjem, problemi sa spavanjem, hiperaktivnost, agresija, preosetljivost prema zvucima, umor, depresija, crevne probleme (dijareja, opstipacija, gasovi), ušne infekcije i konvulzije. Zbog toga treba izbjegavati one vrste hrane koje sadrže gluten i kazein (Selaković, 2001). Dijeta bez glutena i kazeina mora biti strogo sprovedena i pri tom značajna su sljedeća pravila:

- Sudovi za pripremu hrane moraju biti posebni;
- Pribor za korišćenje hrane mora biti odvojen;
- Nemirnice koje se upotrebljavaju moraju biti posebno skladištene;
- Obavestiti rodbinu o dijete i zamoliti da ne daju krišom zabranjenu hranu;
- Kod priprema hrane konsultovati se sa stručnjacima;
- Kod uvođenja novog lijeka, vitamina, hrane, sokova uvek se konsultovati;
- Kod pojave novog ponašanja ili zdravstvenih tegoba, konsultovati stručnjake;
- Naučite vaše dijete da hrana nije samo zadovoljstvo, već izvor zdravlja;
- Unapred obezbedite dobru i ukusnu hranu za vaše dijete;
- Neka zdravlje vašeg djeteta bude prioritet i neka cela porodica koristi hranu na djetetovoj dijete;
- Ujedinite se sa drugim ljudima koji učestvuju u dijete;
- Čuvajte se sabotera!
- Nikako se ne predajte: na kraju ćete biti zadovoljni rezultatima.

ZAKLJUČAK

Na koncu ovog rada može se zaključiti da biomedicinski tretman autizma je aktuelan metod i ovi lijekovi nisu zamjena za ostale vrste tretmana. Veliki broj djece sa ovim lijekovima postaje smirenije, manje hiperaktivna, sa povećanom pažnjom, reduciranom agresijom i autoagresijom, a nezainteresirana djeca postaju otvorenija. Biomedicinske vrste tretmana možda još nemaju dokazanu vrijednost, ali u nekim studijama imale su pozitivne rezultate, tojest vodile su do poboljšanje autistične simptomatologije. Potrebna su dalja istraživanja za doutvrđivanje prave vrijednosti ovih lijekova. U našoj sredini mnogi od navedenih lijekova uopće se ne koriste i zato se nameće potreba za početak terapije autizma sa nekim od ovih vrsta tretmana na ovim našim prostorima.

LITERATURA

1. **Adams JB, Dinelli L, Fabes R, et al.** Effect of Vitamin/Mineral Supplements on Children with Autism. Tempe, AZ: Arizona State University, College of Engineering and Applied Sciences; 2002.
2. **Beck G, Beck V, and Rimland B.** Unlocking the potential of secretin. San Diego, 1998: The Autism Research Institute.
3. **Danysz W.** CX-516 Cortex pharmaceuticals. *Current Opinion in Investigational Drugs* 2002; 3 (7): 1081-1088.
4. **Dolske MC, Spollen J, McKay S, Lancashire E, and Tolbert L.** A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 1993; 17: 765-774.
5. **Fernell E, Watanabe Y, Adolfsson I, Tani Y, Bergstrom M, Hartvig P, Lilja A, von Knorring AL, Gillberg C, and Langstrom B.** Possible effects of tetrahydrobiopterin treatment in six children with autism-clinical and positron emission tomography data: a pilot study. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1997; 39: 313-318.
6. **Gordon N.** The therapeutics of melatonin: a pediatric perspective. *Brain & Development* 2000 Jun; 22 (4): 213-217.
7. **Hardy PM, Hardy SM.** Omega-3 fatty acids in the pathophysiology and treatment of autism. In: Rimland B, ed. *DAN! (Defeat Autism Now!) Spring 2002 Conference*. San Diego, CA: Autism Research Institute; 2002.
8. **Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria CM, Aronowitz BR and Mosovich S.** Oxytocin infusion reduces repetitive behavior in adults with autistic and Asperger-s disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 193-198.
9. **Kern JK, Miller VS, Evans PA, and Trivedi MH.** Efficacy of porcine secretin in children with autism and pervasive developmental disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2002; 32 (3): 153-160.
10. **Megson MN.** Is autism a G-alpha protein defect reversible with natural vitamin A? *Med Hypotheses* 2000; 54: 979-983.
11. **Modahl C, Green L, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, & Levin H.** Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 270-277.
12. **Rimland B.** What is the right dosage for Vitamin B6, DMG, and other nutrients useful in autism? *Autism Research Review International* 1997; 11 (4): 3.
13. **Rimland B.** The use of vitamin B6, magnesium, and DMG in the treatment of autistic children and adults. In: William Shaw, editor: *Biological Treatments for Autism and PDD*. The Great Plains Laboratory, Inc; 2000: 176-195.
14. **Selaković M.** Autizam i dijeta. Brošura za roditelje. Beograd, 2001; 4-5.
15. **Shaw W.** Yeasts and fungi. How to control them. In: William Shaw, editor: *Biological Treatments for Autism and PDD*. The Great Plains Laboratory, Inc; 2000: 66-94.
16. **Ziegler C, et al.** Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 1999; 107 (7): 421-430.