Autismispektri häire nüüdisaegne käsitlus

Marje Oona[1], Reelika Serbak[2], Kerstin Kõiva[2]

Eesti Arst 2018; 97(6):312–318

Saabunud toimetusse: 30.01.2018
Avaldamiseks vastu võetud: 02.03.2018
Avaldatud internetis: 25.06.2018

[1] TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut,
[2] Tallinna Lastehaigla laste vaimse tervise keskus

Kirjavahetajaautor:
Marje Oona
marje.oona@ut.ee

Võtmesõnad:
autismispektri häire, pervasiivne arenguhäire, lastepsühhiaatria, levimus, etioloogia

Psühhiaatriline nosoloogia ei ole viimase sajandi jooksul sugugi olnud kivisse raiutud, vaid arenev, normaalsuse ja häire piire kompiv ning ühiskondlikest muutustest mõjutatud valdkond. Artikli eesmärk on anda lühiülevaade autismispektri häire mõiste kujunemisest, diagnoosi levimuse muutustest ning võimalikest põhjustest praeguste teadmiste ja arusaamade piires. Olgu siinkohal kohe öeldud, et autismispektri häired on väga heterogeenne grupp ning piir kergema autismispektri häire ja nn normaalsuse vahel ei ole alati nii selge. Sellest tulenevalt võib olla autismispektri häirega inimeste iseseisev toimetulek ja kõrvalabi vajadus väga erinev.

Psühhiaatriliste häirete diagnoosimisel kasutatakse praegu maailmas laialt Ameerika Psühhiaatrite Assotsiatsiooni väljatöötatud klassifikatsiooni *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition* ehk DSM-5. Väikelaste psüühikahäirete diagnoosimisel kasutatakse klassifikatsiooni DC:0–5 (*Diagnostic Classification of Mental Health and Developmental Disorders of Infancy and Early Childhood*). Maailma Terviseorganisatsiooni väljaantud rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. väljaande (RHK-10) psüühika- ja käitumishäireid käsitlev V peatükk on Eestis ametlikult kasutusel juba 1994. aastast ning seal on lapse autism ja Aspergeri sündroom koos veel 6 erineva häirega koondatud pervasiivsete arenguhäirete rühma koodiga F84. Koostamisel on rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni uus versioon RHK-11. Seni kasutatakse ametlikult Eestis veel RHK-10 diagnoosikoode, kuid sisuliselt mõtestatakse autismispektri häireid juba DSM-5 ja väikelaste puhul DC:0–5 kriteeriumitele tuginedes.

Sõna „autism“ kasutas psühhiaatrias tõenäoliselt esimesena 1910. aastal Šveitsi psühhiaater Eugen Bleuler, kes muu hulgas võttis 1908. aastal esimesena kasutusele ka termini skisofreenia (1). Bleuler kirjeldas autismi kui üht skisofreenia sümptomit, mis seisnes täielikus eemaletõmbumises välismaailmast. Eraldiseisva lapseea arenguhäirena kirjeldasid autismi ajaliselt lähestikku ja suure tõenäosusega üksteisest sõltumatult 1940. aastatel kaks eri uurijat: Leo Kanner 1943. aastal USAs ja Hans Asperger 1944. aastal Saksamaal (2). USA psühhiaater Leo Kanner kirjeldas oma artiklis „Autistic Disturbances of Affective Contact“ kokku 11 last, kellele oli iseloomulik äärmuslik enesessetõmbumine ning obsessiivne soov säilitada enda ümber ühetaolisust. Saksa psühhiaater Hans Asperger avaldas 1944. aastal artikli pealkirjaga „Die „Autistischen Psychopathen“ im Kindesalter“, kus kirjeldas 4 last, kes olid vanuses kuni 8,5 aastat ja kes olid intelligentsed, kuid kelle kohanemine sotsiaalse keskkonnaga oli häiritud.

Mõlema autori tööd on seega avaldatud II maailmasõja aastatel ning ajaloolistel põhjustel jäi Hans Apergeri töö arhiivihämarusse kuni 1991. aastani, mil tema töö ka inglise keelde tõlgiti ja laiema teadusavalikkuse jaoks teatavaks sai. Miks defineeriti lapseea autism just 1940. aastatel? Selleks ajaks oldi jõutud ühiskondlikku arengujärku, mil lapseeas diagnoositava arenguhäire eraldi nosoloogilise diagnoosina väljatoomiseks olid olemas vastavad ühiskondlikud ja meditsiinilised eeltingimused: oli kehtestatud laste kohustusliku kooliharidus nõue, hakatud jälgima laste arengu vastavust arengutähistele ehk normile ning hakkasid kujunema varasemaga võrreldes kitsapiirilisemad arusaamad, kuidas nn normaalne laps peaks käituma ja suhtlema, oli jõudsalt arenemas eraldi arstliku erialana lastepsühhiaatria (3).

1940. aastatest kuni tänapäevani on ideed ja arusaamad autismi kohta palju muutunud. Berend Verhoeffi käsitluse kohaselt saab

autismi kontseptsiooni arengu jagada kolme perioodi:

1) 1943. aasta kuni 1960. aastad: autism kui ekstreemne enesessetõmbumine ja tung säilitada enda ümber ühetaolisust;
2) 1960ndad kuni 1980. aastad: autism kui eelkõige kõne, taju ja kognitiivne häire ning sotsiaalsed ja suhtlemisoskuste puudujäägid on sekundaarsed;
3) 1980. aastad kuni tänapäev: autism kui eelkõige sotsiaalse interaktsiooni häire (1).

Autismi põhjuste selgitused võib omakorda jagada kahte faasi (4). 1950ndatel ja 1960ndatel käsitleti autismi valdavalt psühhoanalüütilises raamistikus: autismi seletati kui lapse ego arenguhäiret, mille põhjuseks peeti ema ja lapse häirunud suhet (*maternal deprivation*). Äärmuslikku enesessetõmbumist ja stereotüüpseid käitumisi selgitati kui alaarenenud või kahjustunud lapse ego kaitsereaktsioone. Psühhoanalüütilise teooria üheks jõulisemaks edendajaks oli Bruno Bettelheim, kes nimetas autistlike laste emasid nn külmkapiemadeks (*refrigerator mother*). 1960ndatest ja 1970ndatest hakkasid arusaamad autismi põhjustest muutuma, võtmeisikud on siin autismispektri häirega laste vanematest psühhiaatrid Bernhard Rimland USAst ja Lorna Wing Ühendkuningriigist. Pärilikkuse olulist rolli autismi kujunemises näitas 1977. aastal avaldatud esimene kaksikute uuring (5). Tänapäeval käsitletakse autismi kui tugeva geneetilise eelsoodumuse ja neurobioloogiliste põhjustega heterogeenset häiret. Arusaam, et autism on kuidagi vanemate n-ö süü, oli küll visa kaduma, kuid sellel teoorial tõepõhja taga ei ole.

1980ndatest aastatest hakkas laialt levima autismi meeleteooria (*theory of mind*), mille kohaselt puudub autismispektri häirega inimesel võime intuitiivselt tajuda teiste inimeste tundeid, mõtteid, soove ja kavatsusi. Simon Baron-Cohen sõnastas 1985. aastal selle kui „meelepimeduse" (*mindblindness*), mis põhjustabki inimesele sotsiaalseid, emotsionaalseid ja kommunikatiivseid raskusi (6). Lisaks meeleteooriale on tuntud ka Uta Frithi 1989. aastal sõnastatud „tsentraalse koherentsuse teooria" (7), mille järgi on autismi korral häiritud suutlikkus üksikasjadest mööda vaadata ja tajuda tervikut, mistõttu keskendutakse liigselt detailidele. Selle teooria järgi viib nõrk tsentraalne koherentsus välismaailma killustunud tajumisele.

Muutuv arusaam autismist peegeldub ka selle häire klassifikatsioonides ja diagnostilistes juhistes. DSMi esimestes väljaannetes, 1952. aastal välja antud DSM-I-s ja 1968. aastal koostatud DSM-II-s, ei olnud autismi eraldi diagnostilise kategooriana üldse välja toodud, vaid seda oli kirjeldatud lapseea skisofreenia all. 1980. aastal välja antud DSM-III sisaldab esimest korda infantiilse autismi diagnoosi, mida kirjeldati 6 põhisümptomiga, sh algus enne 30. elukuud ning raske kõnehäire kaasnemine. Selleks et diagnoosida infantiilset autismi, pidi laps vastama kõigile kuuele kriteeriumile. Selles klassifikatsioonis oli esimest korda toodud ka lapseea algusega pervasiivse arenguhäire mõiste, mis eristus infantiilsest autismist hilisema algusaja poolest.

1987. aastal välja antud DSM-III-R seevastu sisaldas lapseea autismi osas juba kolme põhikriteeriumi kokku 16 sümptomiga, millest autismi diagnoosimiseks pidi olema täidetud vähemalt 8. Aastal 1992 vastu võetud RHK-10-s (Eestis tõlgitud 1993. aastal ja ametlikult kasutusel 1994. aastast) ning 1994. aastal vastu võetud DSM-IV-s toodud pervasiivse arenguhäire kirjeldused on üldjoontes kattuvad. Pervasiivne arenguhäire on nendes kasutusel üldmõistena, mille alla on koondatud 8 häiret, sh lapse autism, atüüpiline autism, Retti sündroom ja esimest korda klassifikatsiooni lisatud Aspergeri sündroom, „millele on iseloomulik küll autismile tüüpiline sotsiaalse suhtlemise kvalitatiivne kahjustus koos huvide ja tegevuse piiratuse, stereotüüpsuse ja ühetaolisusega", kuid keele või tunnetustegevuse arengu mahajäämust ei esine. Autismispektri häire mõiste on kasutusele võetud pervasiivse arenguhäire kõrval 2000. aastal DSM-IV-R versioonist ja enam kasutatav alates DSM-5 valmimisest.

Praegu kehtivas DSM-5 versioonis ei eristata erinevalt varasemast pervasiivse arenguhäire erinevaid aladiagnoose, vaid kõik on koondatud autismispektri häire diagnoosi alla, millel võib olla kolm raskusastet. Aspergeri sündroomi enam eraldi diagnoosina välja toodud ei ole. Diagnostilisi põhikriteeriumeid vähendati kolmelt kahele: nendeks on esiteks häired sotsiaalses suhtluses ning teiseks huvide piiratus ja korduv käitumine. Esmakordselt on DSM-5 versioonis kirjeldatud eraldi autismispektri häire korral esinevaid sensoorseid häireid. Põhjalikum ülevaade muutustest autis-

mispektri häiretega laste ning noorukite hindamise ja ravi põhialustes, lähtudes DSM-5-st, on esitatud ajakirja Eesti Arst 2015. aasta maikuus avaldatud Anne Kleinbergi artiklis (8).

LEVIMUS

Erinevate diagnostiliste kriteeriumite kasutamine on kahtlemata väga palju mõjutanud autismispektri häire ehk pervasiivse arenguhäire diagnoosimise sagedust ning selle levimuse arvulistes näitajates ongi aset leidnud suured muutused. Esimene autismi levimusuuring viidi läbi 1966. aastal Ühendkuningriigis Middelsexi maakonnas 8–10aastaste laste hulgas ja toonaste diagnoosikriteeriumite alusel oli autismi levimusmäär 4,5 juhtu 10 000 lapse kohta ehk 0,045% (9). Kõige suurem autismispektri häire levimus – 2,6% – on leitud ühes Lõuna-Korea 7–12aastaste laste hulgas korraldatud levimusuuringus (10). Nendest lastest kaks kolmandikku olid eelnevalt diagnoosita ja käisid tavakoolis ning see viitab ka teatavale ülediagnoosimise võimalusele.

Pervasiivse arenguhäire levimuse globaalne mediaan on epidemioloogiliste uuringute süstemaatiliste ülevaadete andmetel 0,62–0,76%, kuigi arengumaadest on andmeid siiski suhteliselt vähe (11, 12). Ei ole selgunud, et üleilmselt oleks autismispektri häire levimus aastatel 1990–2010 oluliselt muutunud (12). Siiski on paljudes arenenud riikides registreeritud levimusmäärad viimastel aastatel oluliselt suurenenud ning autismispektri häire levimus jääb praeguseks enamasti 1–1,5% vahemikku. Poistel diagnoositakse häiret neli korda sagedamini kui tüdrukutel. USA haiguste kontrolli ja ennetamise keskus (*Centers for Disease Control and Prevention*) on alates 2000. aastast viinud läbi aktiivset seiret, selgitamaks autismispektri häirete levimust 8aastaste laste hulgas, ning vastav näitaja on ajavahemikul 2000–2014 tehtud uuringutes kasvanud 0,67%-lt kuni 1,68%-ni (vastavalt 1 juhtum iga 150 lapse kohta ja 1 juhtum iga 59 lapse kohta) (13, 14). Sarnast autismispektri häire levimusmäära kasvu on näidatud ka meie lähiriikides Soomes, Rootsis, Taanis ja Saksamaal (15–18).

Siiski ei ole seni selge, kas ja kuivõrd autismispektri häirete esinemine on üleüldse sagenenud. Kindlasti on autismispektri häire diagnoosimist mõjutanud diagnostiliste kriteeriumite laienemine (17, 19–21), aga ka diagnooside parem registreerimine (17) ja nn diagnostiline asendus – rohkem diagnoositakse autismispektri häiret ja vähem diagnoositakse vaimse arengu mahajäämust (22, 23). Oluline roll diagnoosimise sagenemisel on tervishoiutöötajate ja üldrahvastiku teadlikkuse paranemisel autismispektri häire kohta ning tugiteenuste paremal kättesaadavusel selle diagnoosiga inimestele (15, 16, 24–26). Oma osa mängib tõenäoliselt ka autismispektri häire diagnoosi stigmatiseerituse vähenemine – käsitluse muutus kasvatuslikult neurobioloogilise suunas on kaasa toonud ilmselt vanemate julgema pöördumise spetsialistide poole.

Sellele, et nn autismiepideemiat tegelikult olemas ei ole, viitavad ka Ühendkuningriigis tehtud uuringute andmed, kust on selgunud, et tänapäevaseid autismispektri häire diagnoosikriteeriumeid aluseks võttes on ka täiskasvanute hulgas levimus samaväärne lastega (27, 28), ning tõsiasi, et kuigi autismispektri häire diagnoosiga laste arv on kasvanud, ei ole vaimse arengu mahajäämusega laste koguarv oluliselt muutunud ja ilma autismispektri häire diagnoosita vaimse arengu mahajäämusega laste koguarv on vähenenud (23, 29, 30). Viimase aja uuringud on näidanud, et ligikaudu 70%-l autismispektri häirega inimestest esineb kaasuvalt vähemalt üks psühhiaatriline häire (sageli diagnoosimata), mis halvendab oluliselt nende psühhosotsiaalset toimetulekut, ning vaimse arengu mahajäämus kaasneb ligikaudu 50%-l autismispektri häirega noortest (31).

Longituuduuringutes on leitud, et autismispektri häire diagnoosi saanud inimestel jääb enamasti vanuse kasvades häire põhisümptomaatika püsima, kuigi sageli on märgata sümptomite raskusastme vähenemist lapseeast nooruki- ja täiskasvanuikka jõudes (32). Siiski on neid, kes aja möödudes ei vasta enam diagnostilistele kriteeriumidele – eriti on neid vaimse arengu olulise mahajäämuseta ja varases eelkoolieas diagnoosi saanud laste seas. Laste arengutrajektoor võib olla erinev ning mida nooremas vanuses diagnoos püstitatakse, seda rohkem on neid, kes mingist ajahetkest enam ei vasta autismispektri häire kriteeriumitele (33).

Selgunud on mõned tegurid, mille tõttu autismispektri häirega inimesi võib sündidagi varasemast rohkem – selleks on

sündivate laste vanemate keskmise vanuse kasv ning enneaegsete suurem elulemus. Nii vanemate kõrgem vanus kui ka sügav enneaegsus (alla 26 rasedusnädala) on häire riskitegurid (24, 34–36). Iga 10 aastat lapsevanema kõrgemat vanust lapse sünnil suurendab pervasiivse arenguhäire tõenäosust 18% võrra emade ja 21% võrra isade puhul (34).

ETIOLOOGIA

Autismispektri häire põhjustest teame praegu kaheldamatult väga palju rohkem kui veel paarkümmend aastat tagasi. On teada, et mõned tegurid, näiteks vanemlik kasvatusviis ja vaktsineerimine, häiret ei põhjusta (37). Senised uuringud on näidanud, et väga suur roll autismispektri häire kujunemisel on geenidel. Pärilikkuse osakaal autismispektri häire kujunemisel on erinevate uuringute alusel 60–90% (38–41) ning ühemunakaksikute konkordantsuse määr kuni 95% (38). Kui peres on juba üks pervasiivse arenguhäirega laps, siis tõenäosus, et järgmine kuulub samuti autismispektrisse, jääb ligikaudu 3–19% vahemikku, kusjuures poistel on risk suurem (42, 43).

Siinkohal tuleb täpsustada, et epidemioloogilised uuringud pärilikkuse ja keskkonnategurite osakaalu selgitamiseks autismispektri häire kujunemisel liigitavad uusmutatsioonidega seotud juhud reeglina keskkonnategurite alla. Seetõttu on geneetiliste tegurite osakaal autismispektri häire kujunemisel tõenäoliselt isegi suurem, kui tuvastavad pärilikkusuuringud. Vanemate vanus häire riskitegurina on ilmselt samuti vähemalt osaliselt tingitud geneetilistest põhjustest, sest sugurakkudes aset leidvate ja postsügootsete mosaiiksete uusmutatsioonide tõenäosus suureneb koos vanemate vanuse kasvuga. Riskiteguritena on tuvastatud ka üsasiseseid mõjureid: ema infektsioonid, mõned raseduse ajal tarvitatud ravimid (nt valproaat). Samuti on uuritud võimalikku seost foolhappe rasedusaegse defitsiidiga (44).

Väga kindlaid sünnijärgseid autismispektri häire riskitegureid ei ole kindlaks tehtud: kahtlustatud on õhusaastet, kuid see mõju avaldub ilmselt eelkõige üsasisesel arenguperioodil (45). Uuritud on teisigi võimalikke keskkonnategureid (46) ning isegi soole mikrofloora võimalikku mõju autismispektri häire avaldumisele (47).

Praegu ei oska me veel ikkagi enamiku inimeste puhul täpselt öelda, millised tegurid, sh geneetilised tegurid, just sellel isikul autismispektri häire kujunemise põhjuseks on olnud. Kuigi geneetilised tegurid on pervasiivse arenguhäire kujunemisel väga suure osakaaluga, ei ole uuringud tuvastanud ühtegi üldlevinud „autismigeeni" ning see on mõistetav, arvestades autismispektri häire sümptomite ja kulu heterogeensust. Autismispektri häire põhjustest hinnanguliselt vaid 3–5% moodustavad monogeensed sündroomid (nt esialgu normaalse arengu ja siis regressiooniga kulgev Retti sündroom, samuti fragiilse X-i sündroom jt) ja kuni 5% tsütogeneetiliselt tuvastatavad kromosoomimuutused (48, 49). On leitud suur hulk autismispektri häirega seonduvaid uusmutatsioone (50–53). Seniste andmete kohaselt on aga suur osa autismispektri häire geneetilisest riskist polügeenne (54), kusjuures need geenid veidi teisiti kombineerudes võivad üldrahvastiku hulgas olla seotud parema kognitiivse võimekusega (55). Kui suur osa autismispektrist on polügeenne, seotud uusmutatsioonidega või nende mõlema kombineerumisega, ei ole praegu veel lõplikult selge (56, 57). Miks täpselt võib autismispektri häire korral lapsel tekkida arenguline regressioon, ei ole samuti selge. Hüpoteesina on pakutud geneetiliselt determineeritud ajumahu ülemäärast suurenemist esimese 1–2 eluaasta jooksul ja sellele järgnevat sünapsite kadu (58, 59).

Seni ei ole leitud ühtset ja ainsat neurobioloogilist mehhanismi või funktsionaalset rada aju arengus, mida need antud häirega seostatavad geenid kodeerivad. Sagedamini on küll tegemist geenidega, mis kontrollivad üht või teist aspekti sünaptogeneesis või laiemalt neurotransmissioonis (49, 60). Ei ole olemas ka ühtset kognitiivset teooriat, mille abil selgitada autismispektri häirele omaseid sümptomeid (61). Käimas on mitmeid uuringuid eesmärgil, et tulevikus osata paremini defineerida häire erineva etiopatogeneesiga alatüüpe ja jõuda ka sobivate ravivõimalusteni.

Tõenäoliselt muutub arusaam autismispektri häirest ka edaspidi. Praegu käsitletakse häiret defitsiidi mudeli kaudu – ilmnevad puudujäägid sotsiaalse suhtluse valdkonnas. See, kas inimene on „normaalne", „eripäraga" või „häirega", sõltub väga palju sotsiaalsest ja kultuurilisest kontekstist (1). Järjest enam saab

kõlapinda neurodiversiteedi kontseptsioon, mille alusel on neuroloogilised erinevused inimliku mitmekesisuse avaldumisvormid sarnaselt loodusliku mitmekesisuse ehk biodiversiteediga ja et autismispektri häirega inimeste toimetuleku toetamisel tuleks keskenduda rohkem nende tugevustele, mitte niivõrd puudujääkidele (1, 62).

Palju ressursse on panustatud autismi etioloogia selgitamisele, kuid väga oluline on toetada diagnoosiga inimeste elukvaliteeti tervikuna. On leitud, et varane intensiivne sekkumine on efektiivne meetod autismispektri häirega laste toimetuleku ja prognoosi parandamiseks. Positiivset dünaamikat on näidatud kognitiivse võimekuse, kommunikatsiooni ja kõne, kohanemisvõime, koolis toimetuleku ning lisaabi vajaduse vähenemises (63). Arvestades autismispektri häire diagnoosiga inimeste arvu kasvu, on oluliseks rahvatervise probleemiks ja väljakutseks, kuidas tagada neile vajalik varane sekkumine ning seeläbi parandada ka edasist toimetulekut ja elukvaliteeti (64).

KOKKUVÕTE

1940. aastatest kuni tänapäevani on ideed ja arusaamad autismi kohta palju muutunud. Kuni 1960ndateni käsitleti autismi valdavalt psühhoanalüütilises raamistikus: autismi seletati kui lapse ego arenguhäiret, mille põhjuseks peeti häirunud suhet ema ja lapse vahel. Tänapäeval käsitletakse autismi kui tugeva geneetilise eelsoodumuse ja neurobioloogiliste põhjustega heterogeenset häiret. Muutuv arusaam autismist peegeldub ka selle häire klassifikatsioonides ja diagnostilistes juhendites. Praegu kehtivas DSM-5 versioonis ei eristata erinevalt varasemast pervasiivse arenguhäire erinevaid aladiagnoose, vaid kõik on koondatud autismispektri häire diagnoosi alla, millel võib olla kolm raskusastet.

Erinevate diagnostiliste kriteeriumite kasutamine on kahtlemata mõjutanud autismispektri häire ehk pervasiivse arenguhäire diagnoosimise sagedust. Paljudes arenenud riikides on registreeritud levimusmäärad viimastel aastatel oluliselt kasvanud ning autismispektri häire levimus jääb praeguseks enamasti 1–1,5% vahemikku. Siiski ei ole seni selge, kas ja kuivõrd autismispektri häirete esinemine on üleüldse sagenenud. Kindlasti on autismispektri häire levimusnäitajaid mõjutanud diagnostiliste kriteeriumite laienemine, aga ka diagnooside parem registreerimine, tervishoiutöötajate ja üldrahvastiku teadlikkuse paranemine ning tugiteenuste parem kättesaadavus.

Geneetilised tegurid on pervasiivse arenguhäire kujunemisel väga suure osakaaluga, kuid uuringud ei ole tuvastanud ühtegi üldlevinud „autismigeeni". Ei ole olemas ka ühtset kognitiivset teooriat, mille abil selgitada autismispektri häirele omaseid sümptomeid. Käimas on mitmeid uuringuid eesmärgil, et tulevikus osata paremini defineerida häire erineva etiopatogeneesiga alatüüpe ja jõuda ka sobivate ravivõimalusteni. Palju ressursse on panustatud autismi etioloogia selgitamisele, kuid väga oluline on toetada diagnoosiga inimeste elukvaliteeti tervikuna.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub seoses artikliga huvikonflikt.

[1] Department of Family Medicine and Public Health, University of Tartu, Tartu, Estonia,
[2] Children´s Mental Health Center, Tallinn Children`s Hospital, Tallinn, Estonia

Correspondence to:
Marje Oona
marje.oona@ut.ee

Keywords:
autism spectrum disorder, pervasive developmental disorder, paediatric psychiatry, prevalence, etiology

SUMMARY

Contemporary approach to autism spectrum disorder

Marje Oona[1], Reelika Serbak[2], Kerstin Kõiva[2]

Since 1940s the ideas and understanding of autism have changed a great deal. Until 1960s autism was mainly understood within the psychoanalytic framework: it was explained as disturbed ego differentiation due to lack of mother's emotional availability. Currently autism is understood as a diverse neurobiological disorder with strong genetic influences. Major shifts have taken place in the classifications and diagnostic manuals of the disorder. In the latest, fifth, edition of *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders* (DSM-5) the previously separate subcategories of the autism spectrum, including Asperger syndrome, are not used any more and are assembled under the broad term autism spectrum disorder (ASD) with three severity levels. The prevalence of ASD is estimated to be about 1–1.5% and it has increased markedly in recent decades, mainly due to the broader diagnostic criteria, changes in reporting practices, and increased awareness of ASD. The ASD has a very strong genetic component, however, there is no single ASD-causing gene, and the clinical heterogeneity of ASD reflects

the genetic diversity of the disorder. There is no universal cognitive theory to explain the symptomatology of ASD. Numerous ongoing studies aim to identify the different etiopathogenetic subtypes of ASD. Improvement in and support of the quality of life of individuals with ASD are of the greatest importance.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Verhoeff B. Autism in flux: a history of the concept from Leo Kanner to DSM-5. Hist Psychiatry 2013;24:442–58.
2. Lyons V, Fitzgerald M. Asperger (1906-1980) and Kanner (1894-1981), the two pioneers of autism. J Autism Dev Disord 2007;37:2022–3.
3. Nadesan MH. Constructing autism. New York; Routledge; 2013.
4. Verhoeff B. Two kinds of autism: a comparison of distinct understandings of psychiatric disease. Med Health Care Philos 2016;19:111–23.
5. Folstein S, Rutter M. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. J Child Psychol Psychiatry 1977;18:297–321.
6. Baron-Cohen S. Autism and theory of mind. Autism Research Center. http://docs.autismresearchcentre.com/papers/2000_BC_theoryofmind.pdf.
7. Happe F, Frith U. The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. J Autism Dev Disord 2006;36:5–25.
8. Kleinberg A. Autismispektri häiretega laste ning noorukite hindamise ja ravi põhialused muutumises. Eesti Arst 2015;94:305–8.
9. Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children. Social Psychiatry 1966;1:124–35.
10. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. Am J Psychiatry 2011;168:904–12.
11. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. Autism Res 2012;5:160–79.
12. Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. Psychol Med 2015;45:601–13.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Autism Spectrum Disorder (ASD). https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html.
14. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. MMWR Surveill Summ 2018;67:1-23.
15. Idring S, Lundberg M, Sturm H, et al. Changes in prevalence of autism spectrum disorders in 2001-2011: findings from the Stockholm youth cohort. J Autism Dev Disord 2015;45:1766–73.
16. Hinkka-Yli-Salomaki S, Banerjee PN, et al. The incidence of diagnosed autism spectrum disorders in Finland. Nord J Psychiatry 2014;68:472–80.
17. Hansen SN, Schendel DE, Parner ET. Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices. JAMA Pediatr 2015;169:56–62.
18. Bachmann CJ, Gerste B, Hoffmann F. Diagnoses of autism spectrum disorders in Germany: time trends in administrative prevalence and diagnostic stability. Autism 2016 Dec 20. [Epub ahead of print].
19. Miller JS, Bilder D, Farley M, et al. Autism spectrum disorder reclassified: a second look at the 1980s Utah/UCLA Autism Epidemiologic Study. J Autism Dev Disord 2013;43:200–10.
20. King M, Bearman P. Diagnostic change and the increased prevalence of autism. Int J Epidemiol 2009;38:1224–34.
21. Hertz-Picciotto I, Delwiche L. The rise in autism and the role of age at diagnosis. Epidemiology 2009;20:84–90.
22. Shattuck PT. The contribution of diagnostic substitution to the growing administrative prevalence of autism in US special education. Pediatrics 2006;117:1028–37.
23. Polyak A, Kubina RM, Girirajan S. Comorbidity of intellectual disability confounds ascertainment of autism: implications for genetic diagnosis. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2015;168:600–8.
24. Liu KY, King M, Bearman PS. Social influence and the autism epidemic. AJS 2010;115:1387–434.
25. Fombonne E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. J Clin Psychiatry 2005;66 Suppl 10:3–8.
26. Mazumdar S, Winter A, Liu KY, Bearman P. Spatial clusters of autism births and diagnoses point to contextual drivers of increased prevalence. Soc Sci Med 2013;95:87–96.
27. Brugha TS, McManus S, Bankart J, et al. Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. Arch Gen Psychiatry 2011;68:459–65.
28. Brugha TS, Spiers N, Bankart J, et al. Epidemiology of autism in adults across age groups and ability levels. Br J Psychiatry 2016;209:498–503.
29. Van Naarden Braun K, Christensen D, Doernberg N, et al. Trends in the prevalence of autism spectrum disorder, cerebral palsy, hearing loss, intellectual disability, and vision impairment, Metropolitan Atlanta, 1991–2010. PLoS One 2015;10:e0124120.
30. Bourke J, de Klerk N, Smith T, Leonard H. Population-based prevalence of intellectual disability and autism spectrum disorders in Western Australia: a comparison with previous estimates. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3737.
31. National Institute for Health and Care Excellence. Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis (NICE Guideline 128). Published Sept 2011; last updated Dec 2017. https://www.nice.org.uk/guidance/cg128/chapter/Context.
32. Holmboe K, Rijsdijk FV, Hallett V, Happe F, Plomin R, Ronald A. Strong genetic influences on the stability of autistic traits in childhood. JAACAP 2014;53:221–30.
33. Woolfenden S, Sarkozy V, Ridley G, Williams K. A systematic review of the diagnostic stability of autism spectrum disorder. Research in Autism Spectrum Disorders. 2012;6:345–54.
34. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2017;135:29–41.
35. Mahoney AD, Minter B, Burch K, Stapel-Wax J. Autism spectrum disorders and prematurity: a review across gestational age subgroups. Adv Neonatal Care 2013;13:247–51.
36. Kuzniewicz MW, Wi S, Qian Y, Walsh EM, Armstrong MA, Croen LA. Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. J Pediatr 2014;164:20–5.
37. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. Vaccine 2014;32:3623–9.
38. Tick B, Bolton P, Happe F, Rutter M, Rijsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. J Child Psychol Psychiatry 2016;57:585–95.
39. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Hultman C, Larsson H, Reichenberg A. The heritability of autism spectrum disorder. JAMA 2017;318:1182–4.
40. Colvert E, Tick B, McEwen F, et al. Heritability of autism spectrum disorder in a UK population-based twin sample. JAMA Psychiatry 2015;72:415–23.
41. Yip BHK, Bai D, Mahjani B, et al. Heritable variation, with little or no maternal effect, accounts for recurrence risk to autism spectrum disorder in Sweden. Biol Psychiatry 2017 Sep 21. [Epub ahead of print].
42. Ozonoff S, Young GS, Carter A, et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. Pediatrics 2011;128:e488–95.
43. Palmer N, Beam A, Agniel D, et al. Association of sex with recurrence of autism spectrum disorder among siblings. JAMA Pediatrics 2017;171:1107–12.
44. Lyall K, Croen L, Daniels J, et al. The changing epidemiology of autism spectrum disorders. Annu Rev Public Health 2017;38:81–102.
45. Weisskopf MG, Kioumourtzoglou MA, Roberts AL. Air pollution and autism spectrum disorders: causal or confounded? Curr Environ Health Rep 2015;2:430–9.
46. Landrigan PJ, Lambertini L, Birnbaum LS. A research strategy to discover the environmental causes of autism and neurodevelopmental disabilities. Environ Health Perspect 2012;120:a258–60.
47. Li Q, Han Y, Dy ABC, Hagerman RJ. The gut microbiota and autism spectrum disorders. Front Cell Neurosci 2017;11:120.
48. Miles JH. Autism spectrum disorders--a genetics review. Genet Med 2011;13:278–94.
49. de la Torre-Ubieta L, Won H, Stein JL, Geschwind DH. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. Nat Med 2016;22:345–61.
50. Sanders SJ, He X, Willsey AJ, et al. Insights into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 Risk Loci. Neuron 2015;87:1215–33.
51. Pinto D, Pagnamenta AT, Klei L, et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. Nature 2010;466:368–72.
52. Samocha KE, Robinson EB, Sanders SJ, et al. A framework for the interpretation of de novo mutation in human disease. Nat Genet 2014;46:944–50.
53. Leppa VM, Kravitz SN, Martin CL, et al. Rare inherited and de novo CNVs reveal complex contributions to ASD risk in multiplex families. Am J Hum Genet 2016;99:540–54.

54. An JY, Claudianos C. Genetic heterogeneity in autism: from single gene to a pathway perspective. Neurosci Biobehav Rev 2016;68:442–53.
55. Clarke TK, Lupton MK, Fernandez-Pujals AM, et al. Common polygenic risk for autism spectrum disorder (ASD) is associated with cognitive ability in the general population. Mol Psychiatry 2016;21:419–25.
56. Iossifov I, O'Roak BJ, Sanders SJ, et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. Nature 2014;515:216–21.
57. Robinson EB, St Pourcain B, Anttila V, et al. Genetic risk for autism spectrum disorders and neuropsychiatric variation in the general population. Nat Genet 2016;48:552–5.
58. Thomas MS, Davis R, Karmiloff-Smith A, Knowland VC, Charman T. The over-pruning hypothesis of autism. Dev Sci 2016;19:284–305.
59. Hazlett HC, Gu H, Munsell BC, et al. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. Nature 2017;542:348–51.
60. Liu L, Lei J, Sanders SJ, et al. DAWN: a framework to identify autism genes and subnetworks using gene expression and genetics. Mol Autism 2014;5:22.
61. Verhoeff B. Stabilizing autism: A Fleckian account of the rise of a neurodevelopmental spectrum disorder. Stud Hist Philos Biol Biomed Sci 2014;46:65–78.
62. Kapp SK, Gillespie-Lynch K, Sherman LE, Hutman T. Deficit, difference, or both? Autism and neurodiversity. Dev Psychol 2013;49:59–71.
63. Estes A, Munson J, Rogers SJ, Greenson J, Winter J, Dawson G. Long-term outcomes of early intervention in 6-year-old children with autism spectrum disorder. JAACAP 2015;54:580–7.
64. Leslie DL. Understanding the costs of autism services. JAACAP 2017;56:727–8.

LÜHIDALT

DPP-4 inhibiitorid on seotud põletikuliste soolehaiguste tekkega

Dipeptidüül-peptidaas-4 (DPP-4) inhibiitorite kasutamine II tüüpi diabeedi ravis on aastakümnega märkimisväärselt suurenenud. Võrreldes teiste antidiabeetiliste ravimitega on neil 2. ja 3. valiku preparaatidel mitmeid soodsaid toimeid, näiteks väiksem hüpoglükeemia risk ning neutraalne toime kehakaalule ja südame-veresoonkonnahaiguste kaugtulemustele. Ensüümi DPP-4 pärssimine toob kaasa glükagoonilaadse peptiid 1 (GLP1) kontsentratsiooni suurenemise, mis annabki positiivse toime. DPP-4 leidub erinevate rakkude membraanil, sh immuunrakkudel, kuid ei ole teada, milline on täpselt DPP-4 roll põletikuliste soolehaiguste ja teiste autoimmuunhaiguste patogeneesis.

Hiirmudelitel on leitud, et ravi DPP-4 inhibiitoritega vähendab põletikuliste soolehaiguste, eelkõige Crohni tõve aktiivsust, sest DPP-4 inhibitsiooniga kaasneb intestinotroofse toimega inkretiinhormooni GLP2 kontsentratsiooni suurenemine. Koliidiga hiirtel on DPP-4 inhibiitoritega ravides täheldatud nii haiguse aktiivsuse kui ka raskuse vähenemist, vastavalt T-rakkude proliferatsiooni ja tsütokiinide produktsiooni inhibeerimise ning soole limaskesta kahjustuse taastamise kaudu. Olemasolevatest kliinilistest andmetest on leitud, et DPP-4 ja põletikuliste soolehaiguste seos on keerulisem. Olgugi et põletikuliste soolehaiguste puhul on T-rakkudel DPP-4 ekspressioon suurenenud, on ensüümi seerumikontsentratsioon ja aktiivsus võrreldes tervete kontrollisikutega väiksem.

Rahvastikupõhine uuring korraldati eesmärgiga välja selgitada, kas DPP-4 inhibiitorid on II tüüpi diabeedi haigetel seotud põletikulise soolehaiguse esinemisega. Andmeid koguti Ühendkuningriigi esmatasandi arstiabi andmebaasidest. Uuringusse kaasati jaanuarist 1988 kuni detsembrini 2016 vähemalt 18aastased II tüüpi diabeeti põdejad, kes olid tablettravil.

Kaasati 141 170 patsienti, keda jälgiti 552 413 inimaasta jooksul. Kokku esines 208 põletikulise soolehaiguse juhtu, esinemissagedus 37,7 juhtu 100 000 inimese kohta. 21,6% kõikidest patsientidest tarvitas sel ajavahemikul DPP-4 inhibiitorit, keskmiselt tarvitati neid 1,6 aasta jooksul. Võrreldes teiste antidiabeetiliste ravimite tarvitajatega, olid DPP-4 inhibiitoreid manustavad patsiendid vanemad, neil oli suurema tõenäosusega suurem HbA1c kontsentratsioon seerumis, pikem haiguse kestus ning rohkem mikrovaskulaarseid komplikatsioone. Nad olid suurema tõenäosusega tarvitanud aspiriini ja mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid.

Võrreldes teiste antidiabeetiliste ravimitega, esines DPP-4 inhibiitoritega 75% suurem risk põletikulise soolehaiguse esinemiseks (53,4 *vs.* 34,5 juhtu 100 000 inimese kohta aastas). Kõige suurem risk esines pärast 3–4 aasta jooksul tarvitamist ning suurenenud oli just haavandilise koliidi, kuid mitte Crohni tõve esinemise risk. Erinevate DPP-4 inhibiitorite vahel erinevust ei olnud.

Kuigi absoluutne risk põletikulise soolehaiguse tekkeks DPP-4 tarvitajatel on väike, peaks võimalikust seosest teadlik olema. Põletikulise soolehaiguse arenemise suhtes riskirühma kuuluvatele isikutele (pereanamneesis soolehaigused, anamneesis muud autoimmuunsed haigused) ei ole soovituslik DPP-4 inhibiitoreid väljastada.

REFEREERITUD

Abrahami D, Douros A, Yin H et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. BMJ 2018:k872.