

Autismispektri häire neuroloogiliste biomarkerite otsingul

Epp Niinepuu¹
Juhendaja: Marje Oona²

Eesti Arst 2019;
98(11):658–663

Saabunud toimetusse:
09.04.2019
Avaldamiseks vastu võetud:
25.11.2019
Avaldatud internetis:
20.12.2019

¹ Tartu Ülikooli meditsiini-
teaduste valdkonna arsti-
teaduse eriala üliõpilane,
² Tartu Ülikooli pereme-
ditsiini ja rahvatervishoiu
instituudi peremeditsiini
õppepõlv

Kirjavahetajaautor:
Epp Niinepuu
epp.niinepuu@gmail.com

Võtmesõnad:
autismispektri häire,
geneetiline määratus,
biomarker

Eesti Arstiteadusüliõpi-
laste Seltsi ja ajakirja
Eesti Arst artiklikon-
kursil „Minu esimene
publikatsioon“ kolmanda
koha pälvinud artikkel.

Nüüdisaja psühhiaatrilise käsitluse alusel on autismispektri häire (ASH, *autism spectrum disorder*) aju arenguline häire, mis on päriliku eelsoodumusega. Tõendus-
põhiste teadmiste kogumisele on 21. sajandil edukalt kaasa aidanud geneetika kiire
areng ning piltagnostika täiustumine. Neuroloogilise piltagnostika meetodite levik
ning laialdasem kättesaadavus suuremale teadlaste hulga üle maailma võimaldab
üldistada neurobioloogilisi tulemusi üha laiemale ASH populatsioonile. Uurimistööde
laiem eesmärk on ASH edukas varajane diagnoosimine ja sellele järgnevate sekkumiste
rakendamine, et parandada autismispektrisse kuuluvate inimeste igapäevast elukvaliteeti.

Euroopa psühhiaater ja filosoof Berend
Verhoeff on kirjutanud 2013. aastal, et
autismi esmakirjeldamisest alates on selle
kontseptsiooni kujundanud meditsiineriala
spetsialistid, ajaloolased ning teadlased,
kuid ka häire ise on kujundanud oma lugu
nii, et levima on hakanud hulganisti müüte
ja valearusaamu (1). Autismispektri häire
(*autism spectrum disorder*, ASH) sümptomid
nagu sotsiaalse suhtluse ja kontakteerumise
häiritus ning käitumismustrite korduvus ja
huvide piiratus on Ameerika Psühhiaatrite
Assotsiatsiooni väljatöötatud klassifikat-
siooni DSM-5 (*Diagnostic and Statistical
Manual of Mental Disorders 5th edition*) alusel
diagnostilised kriteeriumid (2). Nüüdisaegne
ASH käsitlus põhineb ennekõike kogunenud
teaduslikul tõendusmaterjalil (1), mille
alusel on ASH aju arenguhäire, mis on suure
päriliku eelsoodumusega (3). ASH mõiste
koondab hulga erinevaid psühhiaatrilisi
seisundeid, mille etioloogias on olulisel
kohal genotüübis juhuslikult tekkinud
või edasi pärandunud mutatsioonid (4).
Võimalikku seost keskkonnast pärinevate
tegurite mõju ning avalduvate sümptomite
vahel ASH-seoselise genotüübi korral pole
üheselt veel välja selgitatud (5).

ASH oluliseks sümptomiks on sotsiaalse
suhtluse häirumine, mistõttu on ASH
pakkunud teadlastele suurt huvi ja andnud
lootust selgitada inimese sotsiaalsuse biolo-
ogilist olemust (6). Kognitiivne neuroteadus,
mis tegeleb inimese sotsiaalse intelligent-
suse uurimisega, on alates 1980. aastatest

ASHga patsiente kaasanud, et kaardistada
peaju piirkondi, mis on osalised sotsiaalse
intelligentsuse kujunemisel. Mitmete vara-
semate aju *post mortem* tehtud uurimuste ja
loomkatsete järel õnnestus Baron-Cohenil
ja tema kolleegidel aastal 1999 magnetre-
sonantstomograafilisi (MRT) uuringuid
kasutades näidata, et nn sotsiaalse aju
kontekstis mängib autistide puhul enam rolli
mandelkeha (*corpus amygdaloideum*), ja nad
nimetasid selle „autismi mandelkeha teo-
riaks“ (7). Tulemused, mis saadi uuritavate
ASH-juhtude võrdlemisel kontrollrühmaga,
keerasid uuel sajandil otsustavalt kursi
närvisüsteemi eripärade tuvastamisele ja
tõlgendamisele.

Kuigi viimased kaks kümnendit on
teadlaste hulgas valitsenud üksmeel, et
ASH on aju arenguhäire, millel on suur
pärilik eelsoodumus, pole praeguseni
üheselt tuvastatud ASH-le ainuomaseid
neurobioloogilisi markereid aju anatoomias,
funktsioneerimises ega konnektiivsuses.
Seetõttu ei ole ASH kiire ning täpne diag-
noosimine võimalik (8). Samuti ollakse eri
meelt sekkumistaktikate suhtes.

GENEETILINE EELSOODUMUS

Paranenud tehnoloogilised võimalused
ning teadmised geneetikast võimaldavad
epidemioloogiliste, molekulaarsete ja klii-
niliste teadusuuringute põhjal seostada
ASHga hulga geneetilisi ja kromosomaalseid
häireid (9). Nüüdeks on ASHga seostatud
üle saja erineva geeni ja teadustööd, milles

on uuritud kaksikuid või suure perekondliku eelsoodumusega uuritavaid, on viinud arusaamiseni, et ühte kindlat haigust põhjustavat kromosoomi lookust polegi ehk võimalik tuvastada (10). Üha enam on leitud tõendeid *de novo* mutatsioonide ja üksiknukleotiidsete polümorfismide rolli kohta (4). Robert ja kolleegid tegid 2017. aastal kirjanduse ülevaate, kirjeldades geneetilisi häireid ja nende käsitlust, mille korral on patsiendil tihtipeale täidetud ka ASH diagnostilised kriteeriumid, näiteks kromosoomis 15q11-q13 duplikatsiooni, Angelmani sündroomi, Phelani-McDermidi sündroomi, fragiilse X-i ning Rett'i sündroomi korral (9).

Üksiku geeni põhjustatud häired hõlmavad vaid umbes 10% ASH-juhtudest ning valdavalt on ASH sümptomaatika põhjustatud sadadest erinevatest geenidest ning nende kombinatsioonidest (11). Praeguseks on kogunenud usaldusväärseid tõendeid geeniperekondades *NLGN*, *NRXN* ja *SHANK* esinevate mutatsioonide kohta (11). Neurologiini *NLGN* ja neureksiini *NRXN* geenide eesmärk on stabiliseerida proteiine glutamatergilistes ja GABA-ergilistes (gamma-aminovõihape) sünaptsides (11). Vasturääkivusi esineb *NLG3* või *NLG4* geenides esinevate mutatsioonide osas, mis on ASH populatsioonis osutunud siiski haruldaseks (12–14). Mutatsioone *NRXN1* ja *NRXN2* geenides, mis põhjustavad muutusi neurologiini ja neureksiini ühendustees, on edukamalt suudetud ASH etioloogiaga siduda (15, 16). Mutatsioone *SHANK2* ja *SHANK3* geenides, mille funktsioon avaldub samuti glutamatergilises sünaptsides, on hinnatud oluliseks ASH riskiteguriks (17). Tugev tõendus põhjus on tuvastatud veel kontaktiiniseoselistes proteiinides (*CNTNAP2*), närviraku adhesiooni molekulides (*NRCAM*), kadheriinides (*CDH*), protokadheriinides (*PCDH*), oksütotsiinireseptorites (*OXTR*), GABA(A) retseptor β -3-des (*GABRB3*), arginiinivasopressiini retseptorite 1A-s (*AVPR1A*) ja *MET* proto-onkogeenides (*MET*) (18–20). Edukas genotüübi ja psühhiaatrilise sümptomaatika omavaheline sidumine võimaldab prognoosida häire kulgu (5).

Psühhiaatrilised häired nagu bipolaarne isiksusehäire, lapsea skisofreenia, depressioon, ASH ja mitmed teised jagavad üksteisega nii geneetilist tausta kui ka olulist osa sümptomaatikast (21, 5). Sageli

pole üheselt võimalik eristada ka seda, mis on põhihäire, mis aga kaasuv. 2018. aastal avaldasid Shephard ja teised empiirilise uurimistöö, kus hindasid, millised on aktiivsuse- ja tähelepanuhäire (ATH), ärevushäire ja ASH kattuvad sümptomid, erinevused ja omavahelised seosed. Välja valiti 104 vastsündinut suure geneetilise ASH riskiga perekondadest ning uuritavaid hinnati 7, 14, 24, 38 kuu ja 7 aasta vanuselt, jälgiti sümptomite esinemist ja nende tekkimise järjekorda. ATH eristus ASHst ja ärevushäirest selgemalt, kui häirele omased sümptomid algasid väga varajases eas. ASHd ja ärevushäiret oli raskem teineteisest eristada ning seda tehti alles lapse hilisemas eas. Uurijad arutlesid, et keeruline on hinnata, kas üks häire on teisest põhjustatud, kas häire on kompensatoorne või siis kujuneb iga haigus välja iseseisvalt (22).

Edasine suund geneetilise määratuse väljaselgitamiseks hõlmab suure riskiga ASH geenide seostamist närvisüsteemi eripäraga, kasutades aju piltagnostikat selleks, et tuvastada aju atüüpilise arengu põhjused ja töömehhanism (11, 23). ASH-seoseliste reguleerivate geenide tähtsust on kirjeldatud närvisüsteemi kujunemisel, kuid puudub arusaam, millisel juhul need geenid sisse lülitatakse ning millisel juhul mitte (23).

Fakhoury koondas 2018. aastal avaldatud kirjanduse ülevaates empiirilised teadustööd, kus oli uuritud järgmiste ASH-seoseliste geenide – *NRXN1*, *CNTNAP2*, *OXTR*, *CD38*, *AVPR1A* ja *MET* – seost neurobioloogilise mehhanismiga, mille kohta olid andmed kogutud erinevate piltagnostiliste meetoditega. Autori hinnangul esitati *NRXN1* polümorfismi ja peaaegu ehituse eripära seos, mis väljendub prefrontaalse ja talaamilise osa omavahelises ühenduses; *CNTNAP2* seostati valge- ja hallaine atüüpilise morfoloogilise leiuga ning ajuosadega, mis vastutavad keeleliste oskuste arenemise eest. ASH etioloogiaga seostati veel geene *OXTR* ja *CD 38*, mis usutavasti on seotud oksütotsiini süsteemi, emotsioonide ja sotsiaalse käitumisega. Geeni *AVPR1A* seostati oksütotsiinivasopressiinsüsteemiga, mis mõjutab aju ülesehitust ja funktsioneerimist nendes osades, mis vastutavad samuti emotsioonide ja sotsiaalsete protsesside eest, mandelkeha ja hüpotalamue toimimise eest. *MET* geeni eri versioone on seostatud ASH-le omase aktivatsiooniga ja aju juhteteede terviklik-

kusega nendes ajuosades, mis aktiveeruvad sotsiaalse suhtluse korral. Fakhoury toob kriitikana välja, et tehtud teadustöodes on läbivaks probleemiks uuritavate väike arv ja küsitav uuringute korratavus. Lisaks on selles valdkonnas tehtud veel vähe ülege- noomseid assotsiatsiooniuuringuid (11).

Lapse seletamatu arenguhäire või selle kahtluse korral on igapäevases tegevuses kasutusel geeniuuringud ja kromosoomianalüüs, ka see aitab ASHd diagnoosida, sest teatud geneetilise häire korral on väga tõenäoline ASH-le omane sümptomaatika (2, 5). Lootus on jõuda ka spetsiaalsete nn tööriistadeni, mida teatud genotüübi esinemise korral saaks rakendada eesmärgiga toetada isiku edaspidist kognitiivset arengut ning planeerida sellest lähtudes ravi – see kuuluks juba personaalmeditsiini valdkonda (5).

ASH-seoseliste geenide ja piltdiagnostika abil kogutud neurobioloogiliste markerite omavaheline seostamine, nagu seda on Fakhoury teinud, võiks olla suund, mis võimaldaks edaspidi välja selgitada geneetilist määratust. Selle võimalik realiseerumine lähitulevikus pole võimatu, sest biopankade nagu *Autism Genetic Resource Exchange* (ARGE) ja *Danish Newborn Screening Bio-collection* materjal on saanud kättesaadavaks suuremale hulgale uurijatele (24) ning jõudsalt on arenenud piltdiagnostika tehnoloogia ning uurimismetoodikad (25).

AJU PILTDIAGNOSTIKA

Piltdiagnostika meetoditega nagu MRT, eeskätt fMRT (funktsiooni-MRT), aga ka sMRI (struktuuri-MRT), elektroentsefalograafia, magnetentsefalograafia ja positronemissioontomograafia kogutud andmete põhjal püütakse defineerida neurobioloogilisi markereid, mida saaks kasutada psühhiaatriliste haiguste diagnoosimisel (26, 8). Praeguseks olemasolevaid teaduslike töendeid neurobioloogiliste erisuste kohta pole veel olnud võimalik arvesse võtta DSM-5 koostamisel (26).

Kuigi varem on uurimistöodes kasutatud ka invasiivseid uurimismetodeid, seda valdavalt *post mortem* ajudel tehtud teadustöodes, on ASH teadustöodes kõige edukamalt rakendatud mitteinvasiivset MRT-uuringut. Harilikult uuritakse aju kas puhkefaasis või aktivatsioonifaasides, ülesandest sõltuvalt (*task-dependent*) või ülesandest mittesõltuvalt (*task-independent*), et

tuvastada neuroanatomilisi erisusi sMRT-meetodiga ning hinnata aju eri piirkondade talitlust fMRT-meetodiga, harilikult kahe rühma omavahelises võrdluses (26–28).

Aju anatoomilise kaardistamise kõrval tõusis 1990ndate algusest alates oluliselt fMRT osatähtsus nii kliinilises praktikas kui ka teaduslikes uurimistöodes, et uurida peaju aktivatsioonialade paiknemist (28). Selgitamaks välja, millised need ASH puhul välja näevad, on kasutatud MRT signaali intensiivsuse ja vere oksügenatsiooni taseme omavahelist seost; mõõdetav kontrastsus kannab nime BOLD (*blood oxygenation level-dependent*) kontrastsus. BOLD-meetodiga luuakse kujutis ASH peaju neuronaalsest aktiivsusest (26, 28). Peaju valgeaine aksonaalse anatoomia uurimisel kasutatakse ASH-teadustöodes difusioontensorkuvamist (DTI), kus MRT-signaali muutuse alusel arvutatakse veemolekulide difusioonitegur ehk difuussus iga voksli kohta ning selle tulemusel saadakse difusiooniteguri kaart, mille iga piksli intensiivsus on võrdeline difusiooni tugevusega (25, 27). DTI arvestab närvikoos difusiooni suunda ja annab võimaluse luua valgeaine juhteteid kujutav kolmemõõtmeline pilt (27).

Kogutud teaduslike töendite alusel võib järeldada, et ASH-patsientide aju teatud piirkonnad on tavalisest erineva ülesehitusega, erinedes nii suuruse kui ka mahu poolest (25, 29). Tuvastatud on ajukoore (25, 29), mõhnkeha (*corpus callosum*) ja mandelkeha (25) ebastandardisus. Tavapärasest erinev aju ei pruugi tähendada veel siiski häiret, see-eest funktsioonihäiret sageli küll (32). ASH sümptomaatikat nagu nägemis- ja sõnalise info töötlemine ning sotsiaalne suhtlus on seostatud aju aktivatsiooni iseärasustega (7, 25, 33).

NEUROBIOLOOGILISTE MARKERITE TUVASTAMINE

Huvitava kokkuvõtte on Wolff ja tema kolleegid teinud 2018. aastal empiirilise teadustööst, milles oli rakendatud ASH diagnoosiga või riskirühma kuulvate imikute ja väikelaste uurimisel sMRT-d ja fMRT-d. Valimisse oli kaasatud 37 publikatsiooni, mis olid avaldatud ajavahemikul 1995–2017 eesmärgiga hinnata hetkeseisu neuroloogiliste biomarkerite asjakohasuses. Peaümbermõõt ja ajumaht on kõige varasemad parameetrid, mida aju struktuuris on hinnatud, ning autorid leidsid, et need

on ASHga tugevas seoses. Aju kortikaalsete osade struktuuris esinevaid erinevusi seostati neuronite ülekasvamise (*overgrowth*), mis on närvikoe kujunemise ja arenemise käigus tekkiv valge- ja hallaine vahekorra tasakaalu nihe hälbinud kasvutrajektoori tõttu (25). Ülekasvamine tekib siis, kui üleprodutseeritakse neurotroopseid aineid, mis omakorda toob endaga kaasa rakkude proliferatsiooni ja suurema elulemuse või ka liigsete dendriitide moodustumise ning võrgustikuks kujunemise ja selle tulemusel võib ASH-patsientide peaaug olla liigselt sünapse (23, 29).

2010. aastal olid Schumann ja tema kolleegid need, kes esimestena tegid longituuduuringu, milles võrdlesid omavahel ASH-haigete rühma kontrollrühmaga sMRT-d kasutades. Uuritavate rühmas oli 41 ja kontrollrühmas 44 osalist. Korduvad MRT skaneeringud aju kortikaalsetest osadest tehti iga 6–12 kuu järel uuritavate 1,5 aasta vanusest kuni 5aastaseks saamiseni. Uuritavate rühmas täheldati olulist aju kasvutrajektoori erinevust võrreldes kontrollrühmaga. Nii valge- kui ka hallaine ülekasvamine peaaugu erinevates osades leidis aset umbes 2,5 aasta vanuselt. ASH sümptomid avalduvad harilikult umbes selles eas (29).

Empiiriliste tõendite valguses võiks kokkuvõtvalt hinnata, et olulised muutused ASHga uuritavatel on subkortikaalsetes ajuosades, kõige sagedamini on selleks mandelkeha suurenemine lapseas. Mandelkehal on sotsiaalses suhtlemises oluline funktsioon ning just see võiks olla ASH diagnostiline biomarker (25), kui poleks vasturääkivaid empiirilisi tõendeid, mis väidavad mandelkeha mõõtmete normaalsest väiksemaks kahanemist eeskätt ASHga täiskasvanutel (30). Teised subkortikaalsed ajuosad nagu sabatum (*nucleus caudatus*) on samuti hinnatud ASH puhul ülekasvanuks, ka teiste poolkera alapinna lähedal paiknevate basaaltuumade struktuuris on täheldatud muutusi, mida seostatakse ASH ühe tüüpilisima sümptomiga – stereotüüpsete liigutuste ja käitumisega. Selle põhjuseks võib olla ka mõhnkeha märgatav suurenemine lastel vanuses 6–24 elukuud (31).

Lastest sagedamini on fMRI-ga uuritud aga täiskasvanuid ning varasema DSM-klasifikatsiooni alusel paremini funktsioneerivaid autiste võrreldes tavarahvastikuga (7). Näiteks on kasutatud kognitiivse neurotea-

duse meeleteooria (*theory of mind*) teste või erinevaid emotsioone kujutavate piltide näitamist, et hinnata aju aktivatsiooni (7, 33). Selliste uurimiste tõlgendamise puhul on harilikult kõige olulisemaks piiranguks uuritavate liiga väikesed rühmad ja katsete korratavuse küsitavus; samuti sõltub tulemus ka uuritavate aktiivsest osalusest.

Baron-Cohenil ja kolleegidel (1999) õnnestus meeleteooria testidega tuvastada autistide rühmas aktivatsiooni oluliselt väiksem intensiivsus aju frontaalsetes piirkondades ning suurem aktiivsus ülemise temporaalse ajukääru ja prefrontaalse ajukoore piirkonnas. Kuna mandelkeha ei aktiveerunud, seostati seda nägemisstiimulist tingitud emotsioonide tekkimisega ning prefrontaalset ajukoort verbaalse töömäluga (7). Aju temporaalset piirkonda seostati kõne mõistmise ja nägemisinfo töötlemisega. Critchley ja teiste (2000) uuringus näidati uuritavatele pilte erinevatest emotsioonidest. Leiti, et uuritavate rühmas aktiveerusid võrreldes kontrollrühmaga enam väikeaju, mesolimbiline süsteem ja temporaalne ajukoor. Oluline eripära tuvastati kahe rühma võrdluses nii otsese kui ka kaudse nägemisinfo töötlemise aktivatsioonimustrites. Uurimistöõ autorid järeldasid, et autistide neuronaalne aktivatsioon erineb tervete kontrollrühmast (33).

Heterogeensus neuroloogiliste eripärade osas pole üllatav, sest ASH-patsiendid on samuti väga erinevad. Peaaugu valge- ja hallaine kasvamisega toimub oluline närvirakkude võrgustiku ehk neuraalpuu kujunemine ning sünapside oluline lisandumine (29). Selle seostamine geneetilise määratusega võiks tulevikus tuua pisut selgust ASH sümptomite tekkimise ja häire kulu kohta (23). Teadlaste rühm Wolffi eestvedamisel on arvanud, et MRT ning DTI kasutamine kogu aju hõlmava konnektiivse mustri tuvastamiseks võiks tulevikus rakendada presümptomaatilises faasis ASH diagnoosimise võimalusena, mis on eriti oluline suure geneetilise riskiga peredest pärit laste puhul (25).

KRIITIKA JA PRAKTIKASSE RAKENDATAVUS

Selleks et biomarkerid oleksid tulevikus ASH diagnoosimisel praktikasse rakendatavad, tuleb eelnevaid teadustöid ja kogutud empiirilisi teadmisi kriitiliselt hinnata. Bednarzi ja Kana (2018) avaldatud ülevaates koondati

kokku empiirilised teadustööd, milles oli kasutatud MRTd biomarkerite tuvastamiseks (8). Selle ülevaate autorid esitasid kriitika ja riskide maandamise võimalused järgmistes kategooriates:

- MRT tehniline teostus;
- tervete kontrollrühmaga võrdlemine;
- psühhootropsete ravimite kasutamine;
- aju arengutrajektoor;
- psühhiaatriliste häirete heterogeensus;
- uuritava rühma moodustamine;
- esitatud neuroloogilised biomarkerid;
- pildidiagnostika integreerimine geneetiliste uuringutega;
- pildidiagnostika kasutamine kliinilises praktikas (8).

Ülevaateartikli autorid hindasid MRT-uuringu tegemisel üheks olulisemaks kitsaskohaks uuritavate pea mitteliikumise probleemi, mis on korrektse tulemuse saamiseks kriitilise tähtsusega ning mille puhul oodatakse, et teadlased kasutaksid erinevaid tehnikaid tulemuste täpsuse tagamiseks. Nendeks võivad olla näiteks testskanneri (*mock scanners*) kasutamine, meeldiva atmosfääri loomine lastele, korrektuuriprogrammide kasutamine (*prospective motion correction*). Olulist kriitikat leidis ka psühhootropsete ravimite kasutamine uuringu tegemise eesmärgil või igapäevaselt kasutatavate ravimitega mitteametamine, mis võib oluliselt mõjutada mõningate meetodite, näiteks BOLD puhul saadavaid tulemusi.

Aju arenemine on dünaamiline protsess, seega on aju kasvutrajektoori hinnates ülioluline teha seda longituuduuringuga, kus oleks tagatud uuritavate väga sarnane vanuseline koosseis. Psühhiaatrilised häired, kaasa arvatud ASH, on heterogeenne rühm haigusi, mille korral esineb komorbiidsust. Seetõttu on tähtis, et tehtaks eelnev uuritavate põhjalik hindamine, et saavutada n-ö puhtad tulemused (8).

Magnetresonantstomograafilise meetodiga uurides on uuritavate hulk pigem väike, sest ASH-patsientide uurimine on aeganõudev ja tömahukas. Väikese valimiga uuringute tulemused ei pruugi olla aga üldistatavad. Bednarz ja Kana on siiski olnud valimi suuruse suhtes vähem kriitilised ning rõhutanud, et uuritavate arvu suurendamise asemel on olulisem tagada uuritavate rühmade homogeensus (8).

Hulgaliselt on kogunenud empiirilist materjali, mis peaks võimaldama tulemusi

üldistada, kuid siiski pole neurobioloogiliste markerite selgitamisest kaugemale jõutud (32) ning neid ei ole praktikasse rakendatud (26). See aga ei tähenda, et neuroloogilise pildidiagnostika kasutamine oleks tulutu olnud, vastupidi, kahekümne aastaga on kogunenud hulgaliselt teadmisi aju eripärade kohta, moodustunud on pildipangad, näiteks *Autism Brain Imaging Data Exchange* (ABIDE), ja arenenud on magnetresonantstomograafiliste uuringute tehnikad imikutel ja väikelastel. Lisaks pole loomudelitel tehtud katsed otse ülekantavad inimestele, mistõttu on *in vivo* ASH-haigete uurimine suurima informatiivsusega meetod (8). Enne praktikasse rakendamist tuleks luua standarditud andmebaas selle kohta, mida hinnatakse normaalseteks vahemikeks erinevates eärühmades demograafilisi eripärasid arvestades; standardiseerida eripärasid arvestades; standardiseerida protokoll; luua standardiseeritud protseduur uuringu läbiviimiseks ja tagada selle üheselt arusaadavus teostajatele (8).

2015. aastal kritiseeris Verhoeff kaas-aegsete ASH teadustööde käsitusviisi: põhjuse väljaselgitamise asemel tuleks enam keskenduda raskusi põhjustavate sümptomite leevendamisele ja sellele, kuidas raskustega igapäevaselt toime tulla. Ta kirjutas, et valitseb lõhe teadlaste ja kliinilist igapäevatööd tegevate spetsialistide vahel ning et oluline pole diagnoos ise, vaid käitumise iseärasus, mis põhjustab probleeme igapäevaeluga toimetulekus (34). Kõik ASH-patsiendid ei pruugi abi vajada, aga see-eest võivad seda väga vajada need, kellele pole ASH diagnoosi veel pandudki (6). Kui biomarkereid saaks kasutada ASH diagnoosimisel väga varajases eas, veel enne sümptomite avaldumist, võiks see parandada sekkumiste tõhusust ja lõpptulemusena parandada ASHga inimeste elukvaliteeti (8, 25).

KOKKUVÕTE

Tänapäevase psühhiaatrilise käsitluse järgi ei ole ASH tekkepõhjust veel lõplikult välja selgitatud. Hulgaliselt on tõendeid ASH päriliku eelsoodumuse kohta. Uuemad geneetikauuringud on näidanud, et oluline osa ASH kujunemisel on ka *de novo* mutatsioonidel ja üksiknukleotiidsetel polümorfismidel. Geneetilise määratuse väljaselgitamine on suund, mis kindlasti lisab lähitulevikus teadmisi ASH sümptomite väljakujunemise põhjuste kohta. Otstarbekas võiks olla

edasistes ASH-teadustöodes geneetiliste ning pildidiagnostiliste andmete omavaheline seostamine. Pildidiagnostika rakendamine ASH-teadustöodes on olnud viimase kahekümne aasta vältel väga aktuaalne ja selle eesmärk on olnud selgitada välja biomarkerid. Kliinilises praktikas võimaldaks biomarkerite teadmine ASH diagnoosimist veel enne, kui iseloomulik sümptomaatika välja kujuneda jõuab.

SUMMARY

Autism spectrum disorder: search for neurological biomarkers

Epp Niinepuu¹

Supervisor: Marje Oona²

According to the modern neuropsychiatry approach, the etiology of ASH has not yet been defined. There is ample evidence of the ASH's hereditary predisposition. Research in the field of genetics has not revealed the significant part of *de novo* mutations and single nucleotide polymorphisms in ASH development. Ascertainment of genetic determinism would provide more knowledge about the development of ASH symptoms in the near future. In further research of ASH it would be useful to combine genetic and imaging data. Application of neurological diagnostics in finding biomarkers has been actual for the past twenty years. In clinical practice, it would help diagnose ASH before the appearance of symptoms.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Verhoeff B. Autism in flux: a history of the concept from Leo Kanner to DSM-5. *Hist Psychiatry* 2013;24:442–58.
- Kleinberg A. Autismspektri häiretega laste ning noorukite hindamise ja ravi põhilised muutumised. *Eesti Arst* 2015;94:305–8.
- Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. United States: McGraw-Hill Education; 2018.
- 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.
- Moreno-De-Luca A, Myers SM, Challman TD, Morano-De-Luc D, Evans DW, Ledbetter D. Developmental brain dysfunction: revival and expansion of old concepts based on new genetic evidence. *Lancet Neurol* 2013;12:406–14.
- Reed P. *Interventions for autism: evidence for educational and clinical practice*. West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd; 2016.
- Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, et al. Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *E J Neuroscience* 1999;11:1891–8.

- Bednarz HM, Kana RK. Advances, challenges, and promises in pediatric neuroimaging of neurodevelopmental disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Rev* 2018;90:50–6.
- Robert C, Pasquier L, Cohen D, et al. Role of genetics in the etiology of autistic spectrum disorder: towards a hierarchical diagnostic strategy. *Int J Mol Sci* 2017;18:618.
- Freitag CM. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Mol Psychiatry* 2007;12:2–22.
- Fakhoury M. Imaging genetics in autism spectrum disorders: Linking genetics and brain imaging in the pursuit of the underlying neurobiological mechanisms. *Prog Neuro Psychopharmacology & Bio Psychiatry* 2018;80:101–14.
- Blasi F, Bacchelli E, Pesaresi G, Carone S, Bailey AJ, Maestrini E. Absence of coding mutations in the X-linked genes *neuroligin 3* and *neuroligin 4* in individuals with autism from the IMGSAC collection. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141B:220–1.
- Gauthier J, Bonnel A, St-Onge J, et al. *NLGN3/NLGN4* gene mutations are not responsible for autism in the Quebec population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;132B:74–5.
- Vincent JB, Kolozsvari D, Roberts WS, Bolton PF, Gurling HM, Scherer SW. Mutation screening of X-chromosomal *neuroligin* genes: no mutations in 196 autism probands. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;129B:82–4.
- Kim HG, Kishikawa S, Higgins AW, et al. Disruption of *neuroligin 1* associated with autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet* 2008;82:199–207.
- Gauthier J, Siddiqui TJ, Huashan P, et al. Truncating mutations in *NRXN2* and *NRXN1* in autism spectrum disorders and schizophrenia. *Hum Genet* 2011;130:563–73.
- Jiang YH, Ehlers MD. Modeling autism by *SHANK* gene mutations in mice. *Neuron* 2013;78:8–27.
- Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet* 2008;9:341–55.
- Banerjee S, Riordan M, Bhat MA. Genetic aspects of autism spectrum disorders: insights from animal models. *Front Cell Neurosci* 2014;8:58.
- Miles JH. Autism spectrum disorders—a genetics review. *Genet Med* 2011;13:278–94.
- Lago SG, Tomasik J, van Rees GF, Ramsey JM, et al. Exploring the neuropsychiatric spectrum using high-content functional analysis of single cell signaling networks. *Mol Psychiatry* 2018, doi: 10.1038/s41380-018-0123-4.
- Shephard E, Bedford R, Milosavljevic B, et al. Early developmental pathways to childhood symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder, anxiety and autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2018, doi: 10.1111/jcpp.12947.
- Ayhan F, Konopka G. Regulatory genes and pathways disrupted in autism spectrum disorders. *Prog Neuro Psychopharmacology & Bio Psychiatry* 2019;89:57–64.
- Reilly J, Gallagher L, Chen JL. Bio-collections in autism research. *Molecular Autism* 2017;8:34.
- Wolff JJ, Jacob S, Elison JT. The journey to autism: Insights from neuroimaging studies of infants and toddlers. *Dev and Psychopathology* 2018;30:479–95.
- Gabrieli JDE, Ghosh SS, Whitfield-Gabrieli S. Prediction as a humanitarian and pragmatic contribution from human cognitive neuroscience. *Neuron* 2015;85:11–26.
- Tomberg T, Kepler K. Difusioontensorkuvamine – uus võimalus peaaegu valgeaine aksonaalse anatoomia uurimiseks. *Eesti Arst* 2011;90:524–8.
- Tomberg T, Kepler K. Funktsionaalne magnetresonantstomograafia. *Eesti Arst* 2009;88:44–51.
- Schumann CM, Bloss CS, Barnes CC, et al. Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study of Cortical Development through Early Childhood in Autism. *J Neurosci* 2010;30:4419–27.
- Schumann CM, Amaral DG. Stereological analysis of amygdala neuron number in autism. *J Neurosci* 2006;26:7674–9.
- Wolff JJ, Gerig G, Lewis JD, et al. Altered corpus callosum morphology associated with autism over the first 2 years of life. *Brain* 2015;138:2046–58.
- Baron-Cohen S. Editorial Perspective: Neurodiversity – a revolutionary concept for autism and psychiatry. *J Child Psychol Psychiatr* 2017;58:744–7.
- Critchley HD, Daly EM, Bullmore ET, et al. The functional neuroanatomy of social behavior Changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain* 2000;123:2203–12.
- Verhoeff B. Fundamental challenges for autism research: the science–practice gap, demarcating autism and the unsuccessful search for the neurobiological basis of autism. *Med Health Care and Philos* 2015;18:443–7.

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia, ² Department of Family Medicine and Public Health, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Epp Niinepuu epp.niinepuu@gmail.com

Keywords: autism spectrum disorder, genetic determinism, neurological biomarker