

*Анастас ЛАКОСКИ*

## ГЕНЕТСКИ АСПЕКТИ НА АУТИЗМОТ

### Увод

Во првиот труд што се однесува на аутизмот кој уште во 1943 година го објавил Канер (1), аутизмот се опишува како вродено и наследно заболување. Канер посочува на абнормалности во детството на пробантот без постоење на евиденција за каков и да било претходно нормален развој и за високоинтелектуални, неемотивни карактеристики кај родителите и кај бабите и дедовците. Претпоставеното отсуство на родителската љубов и топлина ги навело повеќето клиничари не само да ја отфрлат можноста за постоење на какво и да било конституционално растројство кај детето, туку ѝ да се насочат само кон односот дете-родител-семејство и без оглед на евидентните факти да ја потенцираат само психогената етиологија на заболувањето.

Во текот на шеесетите и седумдесетите години три групи на истражувачки заклучоци упатуваат дека аутизмот најверојатно има органско потекло:

- најнапред Канвел (2) утврдува дека не постои емпириска потврда дека аутизмот е последица на неадекватен пристап и воспитување во раното детство;
- второ, Хермлин (3), и Ратер (4) утврдуваат дека кај аутистичните деца најчесто се јавуваат симптоматски јасни и изразени когнитивни растројства и
- трето, епидемиолошките студии на Дејкин и МекМан (5), укажуваат дека околу петтина до четвртина од аутистичните деца манифестираат епилептични напади во адолесценцијата.

### Студии на близнаци

Без оглед на наведените наоди речиси сите трудови објавени во текот на седумдесеттите години посочуваат дека и покрај тоа што органската етиологија на заболувањето е можна, генетските фактори најверојатно не играат главна улога, што е поткрепувано со фактот дека пројавноста на аутизмот кај роднини од прво колено е изразито ниска-под 2%. Меѓутоа, иако оваа фреквенција е навистина ниска таа е секако повисока од фреквенцијата за целата популација, 2 до 4 случаи на 10.000 новороденчиња, што упатува на значајно влијание на генетскиот фактор. Ваквото сознание придружено со наодите на Бартак (6) дека доцнењето во равојот на говорот има семејно-фамилијарна тенденција ја поттикнува првата студија на аутистични близнаци што посочува на значајна генетска компонента во развојот

на аутизмот (7). Сите подоцнежни истражувања резултираат во идентични заклучоци, **аутизмот е генетски детерминирано заболување**, иако многу прашања остануваат отворени.

Без оглед на предностите што ги носи молекуларната генетика, истражувањата на близнаци сè уште претставуваат најдобар тест за генетичкото влијание (8, 9).

Изминативе години е објавено мноштво на резултати за истражувања на аутистични близнаци (10, 11) но истите не се доволна потврда за генетската основа на аутизмот бидејќи се стремат кон објавување само на резултатите за конкордантноста кај аутистичните монозиготни близнаци. Како прв труд кој споредбено ги анализира и MZ и DZ близнаците секако е трудот на Фолстеин и Ратер од 1977 година (7), при што како основни наоди се посочуваат:

- прво, конкордантноста за аутизам кај MZ близнаците изнесувала 36% во споредба со 0% кај DZ близнаците;
- второ, постоела 82% конкордантност кај MZ близнаците за сериозни когнитивни растројства во споредба со 10% конкордантност кај DZ близнаците и
- трето, биолошките оштетувања во неонаталниот период придонесле за две третини на аутистичните дисконкордантни случаи, но не и за дисконкордантноста на когнитивните растројства. Како заклучок се наметнува констатацијата дека негенетските фактори можат да имаат дополнително влијание врз етиологијата на аутизмот.

Наодите на наведената студија дека четири од единаесет MZ близнаци биле конкордантни за аутизам но дека пет од другите парови биле конкордантни за сериозни когнитивни растројства наметнуваат две спротивни прашања. Прво, според Ратер (8) добро е познато дека доцнењето во развојот на говорот е покарактеристично за близнаците отколку за единечните деца што би можело да биде појаснување за утврдениот однос на MZ/DZ конкордантноста. Меѓутоа, поновите наоди на ЛеКаутер (12), укажуваат дека оваа констатација нема влијание врз односот на MZ/DZ конкордантноста бидејќи сите неаутистични MZ парови со изразени когнитивни абнормалности покажувале значајни социјални тешкотии што егзистирале и во адултноста. Второ, се поставува суштинско прашање дали овие случаи на когнитивно растроени можат да се третираат како клинички субтипови на аутизмот. Наодите на ЛеКаутер (13), укажуваат дека ниту еден од ваквите случаи не можел дијагностички да се подведе под "аутистичен", а два дури завршиле редовни училишта и колеџи. Можеби, овие социо/когнитивни симптоми можат да бидат субсимптоми на аутизмот, но засега треба да се биде претпазлив во донесувањето на такви оценки.

Непосредно по овие наоди Фолстеин и Ратер (14) и независно Смали (10), објавуваат резултати за цитогенетска потврда дека кај некои аутистични деца постои фрагилизација на X-хромозомот. Оттаму како потреба се

спроведени цитогенетски истражувања со цел да се утврди дали конкордантноста /дисконкордантноста е последица на ваквата хромозомска аномалија и во истражувањето на ЛеКаутер е утврден еден за аутизам дисконкордантен монозиготен пар на девојчина, но конкордантен за когнитивни потешкотии со фрагилизација на X-хромозомот и еден монозиготен машки пар конкордантен за аутизам кај кој се јавува фрагилизација на X-хромозомот, но со ниска веродостојност на резултатот.

Пред да се заклучи дека овие резултати упатуваат на значајно генетско влијание, треба да се одговори на две основни прашања: Прво, конкордантноста може да биде последица на пре- и перинатални оштетувања, меѓутоа, наодите укажуваат дека тоа не е така. Кај 11 конкордантни парови за аутизам, само кај три случаи пре и перинаталните оштетувања придонесуваат за аутизмот само на пробантот и нема ниту еден случај за пре-или перинатално оштетување на двајцата близнаци, додека од 33 дисконкордантни парови ваквите влијаниа се присутни кај двајцата близнаци само кај четири MZ парови. Второ, конгениталните абнормалности според Ратер (8), се нормално покарактеристични за MZ отколку за DZ близнаците што би можело да биде фактор за утврдената конкордантност на аутизмот, меѓутоа според наодите на Валдроп и Халверсен (15) дека односот на утврдените MZ/DZ конгенитални абнормалности не се разликувал, претпоставката дека аутизмот е со конгенитална етиологија исто така донекаде може да се отфрли.

### **Семејно-фамилијарни студии**

Сосема е јасно дека студиите на близнаци во утврдувањето на херeditарноста на аутизмот се афункционални и оптоварени со низа ограничуваачки фактори. Оттаму, првичните наоди се поткрепувани со студии на семејно-фамилијарно кластирање. Прва ваква студија спровел Огист (16) и утврдил 15% на когнитивни растројства кај 71 брат-сестра на аутистичните пробанти во споредба со 3% кај пробантите со Даунов синдром. За секој брат-сестра Огист спровел психолошко тестирање и кај единаесет афицирани браќа/сестри на аутистичните пробанти утврдил значајна когнитивна ретардација /вклучувајќи и еден случај со аутизам/, три имале средно изразена ретардација /вклучувајќи и еден со аутизам/ три имале тешкотии во учењето и двајца пројавиле IQ помало од 80. Следствената студија на Бард и Огист (17) во која се користени само анамнестички податоци и не е спроведено психолошко тестирање, без контролна група, укажува дека меѓу 51 брат/сестра на 29 аутистични пробанти, 20% имале изразени когнитивни тешкотии, при што тврдат дека семејното кластирање на аутизмот е покарактеристично за аутистичните случаи со ментална ретардација. Спротивно, Бартак (6) објавува херeditограми за тешкотии во читањето и развојот на говорот при што една четвртина од членовите на семејството на аутистичното момче чиј IQ бил помал од 70, манифестира такви симптоми.

Општо речено, семејно-фамилијарните студии укажуваат на семејно-фамилијарна тенденција на аутизмот и когнитивно-социјалните тешкотии, иако фреквенцијата е доста ниска, околу 3%. Повеќето истражувања укажуваат дека овие растројства се јавуваат со отсуство на ментални хендикепи.

Години наназад се мислело дека аутизмот може да биде клинички субтип на шизофренијата и дека подлежи на истиот модус на трансмисија. Меѓутоа денес, засновано врз мноштво истражувања, се знае дека оваа констатација не е точна. Нема објавени резултати за случаи на аутизам кај шизофренични MZ близнаци ниту пак шизофренија кај аутистични MZ близнаци. Дополнителен факт е тој што спроведуваните семејно-фамилијарни студии не укажуваат на зголемена фреквенција на шизофренични родители или браќа/сестри кај аутистичните пробанти. Во истражувањето кое во 1991 година го спровел МекГафин (18), меѓу 175 парови-родители на аутистични деца само еден татко манифестираше сомнителни симптоми на шизофренија и меѓу 100 браќа/сестри само еден брат, во овој случај не двојбено, манифестираше шизофренија, што значи 0.6% и 1%, што споредено со дистрибуцијата на шизофренијата во рамките на нормалната популација е пониско.

### **Цитогенетски потврди и насоки**

Сите досегашни наоди за аутизмот во поглед на дефинирањето на одговорниот ген, локус за аутизам, досега посочуваат на индикации дека кај мал број на случаи аутизмот е следен со аномалија на X-хромозомот, поточно фрагилизација на псевдоавтосомниот q 27.3 регион на X-хромозомот. Според Тарнер (19) оваа хромозомска аномалија е најдена само кај 5 до 10% случаи на ментално ретардирани и за сигурно може да се каже дека е една од етиолошките основи на менталната ретардација. Истражувањата укажуваат дека фрагилизацијата на X-хромозомот е карактеристична за околу 5 до 20% на аутистични случаи (20) што е следено со ентузијастичкото тврдење на Гилберг (21) дека 20 до 25% аутистични единки ја покажуваат оваа хромозомска аномалија. Општо може да се каже дека постои асоцијација на аутизмот со оваа хромозомска аномалија но според МекГафин (18) таа не придонесува повеќе од 5% во вкупниот број на аутистични случаи.

### **Заклучни согледувања**

Денес се мисли дека асоцијацијата на фрагилизацијата на псевдоавтосомниот регион на X-хромозомот со аутизмот можеби може да ја разјасни херeditарноста на ова заболување, меѓутоа до денес не се спроведувани *linkage* студии а монолокусниот модел на трансмисија се чини е целосно неапликативен. Имено, можеме да заклучиме дека литературата упатува на два суштествено различни пристапа кон аутизмот. Во првиот, аутизмот се третира како симптоматски широко манифестантно заболување со различно однесување на заболениот, со можност на клиничко групирање во групата на заболувања со **органска детерминираност, социо-дискомункативни потешкотии**, но со широки граници и спротивна етиологија, и

генетска и негенетска. Според овој пристап мала би била полезноста од барање на еден или повеќе гени одговорни за пројавноста и трансмисијата на аутизмот. Според вториот пристап, аутизмот е заболување со **јасна, дистинктивна синдроматичност, со определен степен на етиолошка специфичност и покрај тоа што постои можност за голема генетска варијација во етиологијата**. Но, проблемот се изразува во тоа што повеќето аутистични случаи се развиваат на сосема различен начин и тешко е да се апострофира клинички случај кој би претставувал јадро, како што е тоа случај со повеќето ментални заболувања.

Некогаш се претпоставувало дека широк опсег на средински влијанија/оштетувања како што се неонаталните компликации на пример, играат голема улога во етиологијата на аутизмот, но денес се чини дека тоа е малку веројатно бидејќи утврдените односи на MZ/DZ конкордантноста упатуваат на тоа дека **би било апсолутно нелогично да не се вклучени генетските фактори**. Неонаталните оштетувања покажуваат ниско ниво на поврзаност со аутизмот, а доколу и ги има почесто се работи за минор отколку за мајор конгенитални малформации.

Можеби позначајно е мноштвото на наоди дека повеќето аутистични случаи целосно се разликуваат од класично ментално ретардираните иако во некои случаи на аутизмот се јавува и ментална ретардација. Оттаму, и разликите меѓу овие две групи, аутистични и ментално ретардирани, во однос на пре-и перинаталните оштетувања се читаат во **времето на пројавноста на епилептичните манифестации**, /адолесценцијата кај аутизмот, инфантилната возраст и раното детство кај ментално хендикепираните/, **во невропатологијата** /чести изразени кортикоабнормалности кај ментално хендикепираните и сосема ретко кај аутистичните/, **во типот на медио-клиничките состојби со кои асоцираат** /Дауновиот синдром е мошне често следен со ментална хендикепираност, но ретко сосема ретко е асоциран со аутизмот; слично церебралната палзија е асоцирана со менталните хендикепи но ретко и со аутизмот итн./ како и **во експресијата на когнитивниот дефицит**. Оттаму и се чини дека мора да се бара сосема друга етиологија на аутизмот од онаа познатата за менталните заболувања.

Генетиката на психозите и психијатриските заболувања е оптоварена со многу проблеми, меѓутоа од мноштвото дијагностички тешко дистинктивни ментални синдроми се чини дека **аутизмот покажува значајни карактеристики на инволвираност на генетската компонента**. Реално е да се очекува дека истражувачите ќе навлезат во апликација на суптилните молекуларни ново-генетички методи и дека соодветните **linkage** студии помогнати со адекватно статистичко моделирање наскоро ќе дадат одговор за начинот на трансмисијата на ова својство, за кое во определен број на случаи се посочува **херeditарна карактеристика**.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Kanner,L., Autistic disturbances of affective contact, *Nervous children*, 2: (1943) 217- 50
2. Cantwell,D., Baker,L., Ruttee,M., Family factors, Autism: A Reappraisal of Concepts and Treatment, Plenum Press, New York (1978) 269-96
3. Hermelin,B., O'Connor, N., Psychological Experiments with Autistic Children, Oxford, Pergamon, (1970) 36-48
4. Rutter,M., Language,cognition and autism. In: Congenital and Acquired Cognitive Disorders, Raven Press, New York (1979) 247-64
5. Deykin, E. Y., MacMahon, B., The incidence of seiyures among children with autistic symptoms, *Amer. J. of Psychiatry*, 136 (1979) 1310-12
6. Bartak, L., Rutter, M., Cox, A., A comparative study of infantile autism, *Journal of Autism and Developmental receptive language Disorders*, 126 (1975) 127- 45
7. Folstein, S., Rutter, M., infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *Journal of Child Psychology a Psychiatry*, 18 (1977) 297-321
8. Rutter, M., Bolton,P., Harrington, R., genetic factors in child psychiatrics disorders, I. A review of research strategies, *Journal of Child Psychology a Psychiatry*, 31 (1990) 3- 37
9. Plomin, R., Rende, R.D., Rutter, M., Quantitative genetic and developmental psychopatlogy, Rochester Symposium on Developemental Psychopatplogy, Vol.2 (1991)
10. Smalley, S.L., Asarnow, R.F., Spence, M.A., Autism and genetics: a decade of research, *Archives of general Psychiatry*, 45 (1988) 953-61
11. Silliman,E.R., Campbell, M., Mitchell, R.S., Genetic influences in autism and assesment of metalinguistic performancce in siblings of autistic children, *Autism: Nature, Diagnosis and Treatment*, New York: Guilford (1989) 225-9
12. Le Couteur, A., Bailey, A. J., Rutter, M., Gottesman, I., An epidemiologically based twin study of autism, *First World Congress on Psychiatric Genetics*, Churchill College, Cambridge (1989)
13. Le Couteur, A., Rutter, M., Lord, C., Autism Diagnostic Interview: a standardized investigetor-based instrument. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 19 (1989) 363- 87
14. Folstein, S., Rutter, M., Autism: familial aggregation and genetic implications, *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 18 (1988) 3- 30
15. Waldrop, M., Halverson, C.E., Minor physical anomalies and hyperactive behavior in young children, *The Exceptional Infant*, New York: Brunner/Mazel (1971)
16. August, G.J., Stewart, M.A., Tsai, L., The incidence of cognitive disabilities in the siblings of autistic children, *British Journal of Psychiatry*, 138 (1981) 416- 22
17. Baird, T.D., August, G.J., Familial heterogeneity of infantile autism, *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 15 (1985) 315- 21
18. McGuffin, P., Murray, R., The new genetics of mental illness, The mental Health Foundation, Butterworth - Heinemann (1991) 225 - 244
19. Turner, G., Robinson, H., Laing, S., Purvis-Smith, S., Preventive screening for the fragile-X syndrome, *Human Genetics* 2nd edn. New York, Springer - Verlag (1986)
20. Blomquist, H.K., Bohman, M., Edvinsson, S.O., Frequency of the fragile X syndrome in infantile autism, *Clinical Genetics*, 27 (1975) 113 - 17
21. Gillberg, C., Wahlstrom, J., Chromosome abnormalities in infantile autism and other cildhood osychoses: a population study of 66 cases. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 27 (1985) 293 - 304

*Anastas LAKOSKI*

### **GENETIC ASPECTS OF AUTISM**

In the first paper on the syndrome of autism, Kanner described it as innate and inborn. He drew attention to the abnormalities in infancy without evidence of prior normal development and the intellectual, nonemotional qualities shown by many of the parents and grandparents. Subsequently, the supposed lack of parental warmth led many clinicians to abandon the notions of constitutional deficit in the child and instead to postulate a psychogenic origin etiology was likely, genetic factors probably did not play a major role. Attention was drawn to the low rate of autism in siblings, the lack of chromosome anomalies, and the similarities with syndromes associated with known brain trauma. Although the rate of autism in siblings was indeed low, it was much higher than in the general population rate providing a strong pointer to the genetic factors. The recognition that this was so, associated with the parallel finding of apparently high familial loading for language delay, stimulated the first, systematic, twin study of autism, which suggested a strong genetic component. Subsequent research has produced findings in the same direction, although many questions remain unanswered. In this paper the evidence that has accumulated on genetic influences on autism is summarized and the remained dilemmas on this field are discussed.