

**медицински третман****ЕТИОЛОГИЈА НА АУТИЗМОТ***Владимир ТРАЈКОВСКИ*

Филозофски факултет  
Институт за дефектологија

**Резиме**

Иако постојат добри докази дека аутизмот е мултифакториелно нарушување, сè уште има потреба од добро разбирање на генетските и негенетските причини. Преку емпириски истражувачки наоди е направено испитување на можните причински влијанија. Најсилните докази се однесуваат на важноста на **сусцептибилните гени**, а ваквите гени треба да бидат идентификувани. Специфичните соматски состојби (туберозна склероза и фрагилен X-синдром) учествуваат со мала пропорција од случаите. Во последните децении е забележано зголемување во стапката на дијагностициран аутизам. Главно објаснување за ова зголемување може да се најде во подоброто откривање и проширувањето на дијагностичкиот концепт. Прогресот во разјаснувањето на причините за аутизмот круцијално ќе зависи од комбинацијата на епидемиологијата со повеќе базични научни лабораториски студии.

**Клучни зборови:** *еџидемиологија, аутизам, генетско влијание, МПР-вакцина.*

Адреса за кореспонденција:

*Владимир ТРАЈКОВСКИ*

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“  
Филозофски факултет  
Институт за дефектологија  
Бул. „Крсте Мисирков“ бб, 1000 Скопје, РМ  
vladotra@fzf.ukim.edu.mk

**medical treatment****ETIOLOGY OF AUTISM***Vladimir TRAJKOVSKI*

Faculty of Philosophy  
Institute of Special Education and  
Rehabilitation

**Abstract**

Although there is good evidence that autism is a multifactorial disorder, an adequate understanding of the genetic and nongenetic causes has yet to be achieved. With empirical research findings review is made to evidence on possible causal influences. Much the strongest evidence concerns the importance of **susceptibility genes**, but such genes have yet to be identified. Specific somatic conditions (tuberous sclerosis and the fragile X syndrome) account for a small proportion of cases. Over recent decades there has been a major rise in the rate of diagnosed autism. The main explanation for this rise is to be found in better ascertainment and a broadening of the diagnostic concept. Progress on the elucidation of the causes of autism will be crucially dependent on the combination of epidemiology with more basic science laboratory studies.

**Key words:** *epidemiology, autism, genetic influences, MMR-vaccine.*

Corresponding Address:

*Vladimir TRAJKOVSKI*

University "St. Cyril and Methodius"  
Faculty of Philosophy  
Institute of Special Education and Rehabilitation  
Bull. "Krstе Misirkov" bb, 1000 Skopje, RM  
vladotra@fzf.ukim.edu.mk

## **Вовед**

Аутизмот е тешко развојно нарушување, карактеризирано со социјални дефицити, нарушена комуникација и рестриктивни и репетитивни обрасци на однесување (1).

На почетокот на овој труд треба да се напомене дека во последните децении во дијагностичкиот концепт на аутизмот се направени важни промени. Во 60-тите години од минатиот век се мислело дека аутизмот е ретко, сериозно хендикепирачко нарушување, обично придружено со ментална ретардација. Епидемиолошките и генетските истражувања ја наметнаа промената во концептот како резултат на доказите дека аутизам сличните абнормалности може да се случат и кај индивидуи со нормална интелигенција (2). Изгледа постои широк спектар на нарушувања што имаат многу слични карактеристики, но во некој поглед поблаги и обично се јавуваат кај индивидуи со нормална интелигенција. Надвор од ова нарушување има група со многу поблаги но слични состојби што се нарекуваат со терминот „поширок фенотип“. Тие се среќаваат кај околу 1 од 5 роднини од прв степен на лица со аутизам.

## **Суцептибилни гени за аутизам**

Во психијатриската генетика се користат linkage и асоцијационите стратегии за да се идентификуваат суцептибилните гени (3). Познати се повеќе ветувачки, делумно повторени, наоди што се однесуваат на локусите на хромозомите 2 и 7, како и на други хромозомски локации.

## **Introduction**

Autism is a severe developmental disorder characterized by social deficits, impaired communication, and restricted and repetitive patterns of behaviour (1).

On the beginning of this article it should be mentioned that, over the last few decades, there have been important changes in the diagnostic concept. During the 1960s, it was generally assumed that autism was a rare, seriously handicapping disorder, usually associated with mental retardation. Epidemiological and genetic research findings have forced a change in concept as a result of the evidence that autistic-like abnormalities can and do occur in individuals of normal intelligence (2). There appears to be a broad spectrum of disorders that are closely similar in quality but milder in some respects and often occurring in individuals of normal intelligence. Even further outside the core is a group of much milder, but apparently similar, conditions that have come to be termed the 'broader phenotype'. They are found in some 1 in 5 first-degree relatives of individuals with autism.

## **Susceptibility genes for autism**

Psychiatric genetics use linkage and association strategies, to identify susceptibility genes. A major growth area in psychiatric genetics as applied to ASD concerns the search, using linkage and association strategies, to identify susceptibility genes (3). There are very promising, partially replicated, findings with respect to loci on chromosomes 2 and 7, as well as on other chromosome locations.

Може да се предвиди со одредена доверба дека актуелните суцептибилни гени ќе бидат одредени дури во следната деценија, ако не и порано од тоа. Linkage-стратегииите го проучуваат степенот со кој заболените членови во исто семејство покажуваат конаследност за исти генетски локуси на одредени хромозоми. Асоцијативните стратегии, спротивно, одредуваат дали индивидуите со АСН се разликуваат од контролите во нивните обрасци на алелни варијации на специфични гени. **Ова значи дека секое лице наследува една од повеќе можни алелни копии на секој ген. Некои копии ќе го носат ризикот, а други не.** Иако може да се очекува дека идентификацијата на суцептибилните гени ќе биде многу корисна во оформувањето на биолошките истражувања што ќе ја одредат невролошката основа на аутизмот, сепак од друга страна помалку е веројатно дека гените ќе бидат од голема практична полза во однос на скринингот или дијагностиката.

### *Муџации на еден ген*

Единствена востановена мутација на еден ген, асоцирана со АСН, е туберозната склероза (4). Најдобрата проценка укажува дека таа се среќава кај околу 1 до 3% (5). Иако асоцијацијата со АСН е добро утврдена, причинските механизми инволвирани во настанокот, се помалку разбрани. Веројатно е важно да се напомене дека асоцијацијата со АСН е особено означена само кога туберозната склероза е асоцирана со тешка ментална ретардација, тешка епилепсија и со локација на туберите во темпоралниот лобус (6).

It may be anticipated, with some confidence, that the actual susceptibility genes will be determined during the next decade, if not rather earlier than that. Linkage strategies study the degree to which affected members in the same family show co-inheritance of the same genetic loci on particular chromosomes. Association strategies, by contrast, determine whether individuals with ASD differ from controls in their pattern of allelic variations of specific genes. **That is, each person inherits one out of several possible allelic copies of each gene. Some copies will carry risk whereas others will not.** Although it may be expected that the identification of susceptibility genes will be enormously helpful in shaping the biological research that will determine the neural basis of autism, it is much less likely that the genes themselves will be of much practical utility in terms of either screening or diagnosis.

### *Single gene conditions*

The only single gene condition with an established association with ASD is tuberous sclerosis (4). The best estimates suggest that this is found in about 1% to 3% of cases of ASD (5). Although the association with ASD is well established, the causal mechanisms that are involved is less well understood. It is probably important that the association with ASD is particularly marked only when tuberous sclerosis is associated with severe mental retardation, severe epilepsy and the location of tubers in the temporal lobe (6).

## *Хромозомски аномалии*

Најмногу докази за поврзаноста меѓу хромозомските аномалии и АСН доаѓаат од изолирани прикази на случаи (7). Тие се со мала употреба во тестирањето на причинските хипотези и поголема доверба треба да се има во систематските студии било тоа да е општата популација или клинички примероци. Почетно, најсилните тврдења се однесуваа на претпоставената асоцијација меѓу Фрагилниот Х-синдром и аутизмот. Почетните тврдења за силна асоцијација беа базирани врз незадоволителните методи на клеточната култура и откако ДНА-методите станаа достапни, **беше евидентно дека цитолошката идентификација на фрагилните места води до многу лажно позитивни резултати** (8). Систематските истражувања на големи примероци на индивидуите со АСН покажале дека само околу 2 до 3% покажуваат Фрагилна Х-аномалија (9). Ова е уште важна асоцијација; но евидентно е дека таа вбројува многу мала пропорција на случаи со АСН. Од друга страна, истражувањата на индивидуите за кои се знаело дека имаат Фрагилна Х-аномалија покажало дека мошне висока пропорција покажува социјални и комуникативни абнормалности од таков тип што може да се помеша со аутизам (10). Друга хромозомска аномалија од често асоцираните со АСН се однесува на мајчински пренесената интерстициелна дупликација на хромозомот 15 (11). Систематските истражувања на хромозомските аномалии во серија на индивидуи со АСН покажала дека приближно 5% покажуваат аномалии од еден или друг вид. Овие сосема се разликуваат и во најголем број случаи нивната клиничка значајност останува нејасна.

## *Chromosome anomalies*

Most of the evidence on connections between chromosome anomalies and ASD come from isolated case reports (7). These are of little use in testing causal hypotheses and greater reliance needs to be placed on systematic studies of either general population or clinic samples. Initially, the strongest claims concerned the supposed association between the Fragile X-anomaly and autism. The initial claims of a strong association were based on unsatisfactory cell culture methods and, once DNA-methods became available, it was evident that the cytological identification of fragile sites led to many false positives results (8). Systematic surveys of large samples of individuals with an ASD have shown that only about 2% to 3% show the Fragile X anomaly (9). This is still a meaningful and significant association but it is evident that it accounts for a very small proportion of cases of ASD. On the other hand, surveys of individuals known to have the Fragile X anomaly have shown that quite a high proportion show social and communicative abnormalities of a kind that could be confused with autism (10). The other chromosome anomaly at all commonly associated with ASD concerns the maternally transmitted interstitial duplications of chromosome 15 (11). Systematic surveys of chromosome anomalies in a series of individuals with an ASD have shown that approximately 5% show anomalies of one kind or another. These are quite varied and, in most cases, their clinical significance remains uncertain.

### ***Медицински состојби и аутизам***

Во литературата има разни дебати кои се однесуваат на честотата со која АСН е асоциран со одредени дијагностички медицински состојби кои, веројатно, биле вмешани во причинските процеси (12). Разумна проценка е дека некаде околу 10% од индивидуите со АСН имаат некакво потенцијално значајно идентифицирано соматско заболување или нарушување. Ова значи дека соодветно медицинско иследување е неопходно во сите случаи. Општ консензус е дека овие иследувања треба да вклучат внимателен медицински преглед, вклучувајќи и употреба на Wood-ово светло за да може да се детектира туберозната склероза, дека кариотипизацијата треба рутински да биде направена, а исто така дека треба да бидат вклучени и ДНА-методи за да се дијагностицира Фрагилна X-аномалија. Иако некои скандинавски истражувачи заговараат некои агресивни методи како рутински, вклучувајќи и лумбална пункција, мозочно скенирање со користење општа анестезија и др. (13), доказите изгледа сугерираат поконзервативен пристап, каде што широчината и видот на медицинското истражување се одредени врз база на наодите од клиничката историја и клиничкиот преглед.

### ***Пренатални влијанија***

#### ***Интраутерини инфекции и токсини***

Иако главното внимание во истражувањата е насочено кон генетските влијанија на аутизмот и на медицинските состојби, доказите се јасни дека повеќето од АСН се сочинети од мултифакториелни нарушувања.

### ***Medical conditions and autism***

There have been various debates in the literature concerning the frequency with which ASD are associated with definite diagnosable medical conditions that are likely to have been implicated in the causal processes (12). A reasonable estimate would be that something in the order of 10% of individuals with ASD has some potentially relevant identifiable somatic disease or disorder. This means that an appropriately medical assessment is essential in all cases. The general consensus is that this should include careful medical examination, including the use of Wood's light, in order to detect tuberous sclerosis, that karyotyping should be routinely undertaken, but also that this should include the use of DNA-methods to diagnose the Fragile X-anomaly. Although some Scandinavian researchers have advocated aggressive further investigations as a routine - including lumbar puncture, brain scanning using a general anaesthetic, etc. (13), the evidence would seem to suggest a more conservative approach in which the extent, and type, of medical investigations are determined on the basis of the clinical history and clinical examination findings.

### ***Prenatal influences***

#### ***Intra-uterine infections and toxins***

Although the main research attention has focused on genetic influences in autism and on associated medical conditions, the evidence is clear cut that most ASD constitute multifactorial disorders.

Ова значи дека некои видови на негенетски фактори, исто така, веројатно, играат улога во етиологијата, и покрај тоа што ние мошне малку знаеме за нив.

Изолирани прикази на случаи претпоставиле дека ранг на можни интраутерини инфекции и токсини може да одиграат причинска улога во развојот на АСН кај индивидуални случаи (11, 14). Овие вклучуваат различни можни мајчински околности што може да го зафатат плодот, вклучувајќи ги и хипотироидизам, употребата на талидомид, употребата на валпроинска киселина, употребата на алкохол и кокаин како и конгенитална цитомегаловирусна инфекција. Ниеден од нив не бил истакнат во која било епидемиолошка студија за АСН и изгледа неверојатно дека тие се општо прифатени како ризик-фактори за АСН.

Единствена друга востановена врска е меѓу конгениталната рубела и аутизмот (15). Наодите од систематските студии на голем примерок на деца со конгенитална рубела покажале дека значајно малцинство развило некоја форма на АСН. Стапката била значително повисока кај децата, чиј хендикеп вклучувал ментална ретардација, како и видни и слушни дефекти. Следењето покажало дека текот на АСН кај овие деца тежнее да биде различен од оној асоциран со идиопатски аутизам, каде што децата остануваат значајно хендикепирани, и како што стаареат, така и аутистичните карактеристики се намалуваат. Наодите се со ограничена современа важност во поглед на конгенитална рубеола по воведувањето на програмите за вакцинација.

That means that some kinds of nongenetic factors are also likely to play a role in etiology, even if we know little about them. Isolated case reports have suggested that a range of possible intra-uterine infections and toxins could play a causal role in the development of ASD in individual cases (11, 14). These include various possible maternal circumstances that could affect the foetus including hypothyroidism, thalidomide use, valproic acid use, cocaine or alcohol use, and congenital cytomegalovirus infection. None of these have been prominent in any of the epidemiological studies of ASD and it seems unlikely that they constitute commonly risk-factors for ASD.

The only other established link is that between congenital rubella and autism (15). Findings from a systematically studied large sample of children with congenital rubella showed that a substantial minority developed some form of ASD. The rate was substantially higher in the children whose handicaps included marked mental retardation as well as visual and hearing defects. It is noteworthy, however, that the follow-up showed that the course of ASD in these children tended, on the whole, to be rather different from that associated with idiopathic autism in that, although the children remained markedly handicapped at they grew older, the autistic features tended to diminish. The findings, of course, are of very limited contemporary relevance in view of the rarity of congenital rubella following the establishment of population-wide vaccination programmes.

### **Акушерски компликации и ред на раѓање**

Од првото собирање податоци општо беше најдено дека аутизмот има тенденција да биде почест кај првородените од две деца, но многу почест кај последните родени каде што има повеќе деца (16). Исто така, било најдено дека акушерските компликации се почести кај индивидуите со аутизам, отколку кај нивните здрави браќа и сестри или кај контролите (17). Овие докази сугерираат дека акушерските компликации не го одредуваат ризикот од надворешната средина, туку тие може да се одразат на генетски абнормален фетус (17).

### **Социјална класа на родителите и земјата на потекло**

Следејќи го Канеровиот првичен извештај дека децата со аутизам, веројатно, имале родители со висок социоекономски статус (18). Но, Wing (19) и Schopler и сор. (20) не го нашле овој наод. Нивните студии биле фалични, бидејќи не ја зеле во пресметката етничката припадност. Најновите истражувања не го испитувале социјалниот статус систематски, туку со еден можен исклучок во студијата на Fombonne и сор., каде што малкумина што го испитувале, не нашле никаква асоцијација. Заради тоа повеќето критичари заради тоа заклучиле дека веројатно не постои асоцијација (21). Тоа е веројатно вистина, но треба да се истакне дека доказите за донесување заклучок се слаби. Постојат индикации дека аутизмот во Велика Британија може да е почест кај деца од родители со Афро-Карибско потекло, та Gillberg и Gillberg известиле за зголемен број кај деца на имигранти во Шведска. Исто и со социјалната класа наодите се контрадикторни, неубедливи и базирани врз мал број случаи (21).

### **Obstetric complications and birth order**

Since the first pulling together of the evidence, it has generally been found that autism tends to be more common in the firstborn in sibships of two but more common in the last born in larger sibships (16). Also it has usually been found that obstetric complications are more common in individuals with autism than in their unaffected siblings or in controls (17). The balance of the evidence suggests that the obstetric complications do not constitute an environmentally mediated risk; rather, they may reflect a response to a genetically abnormal foetus (17).

### **Parental social class and country of origin**

Following Kanner's initial report that children with autism were likely to have parents of a high socio-economic background (18). But, Wing (19) and Schopler et al. (20) did not find this. Their studies were both flawed by a failure to take ethnicity into account. Most recent surveys have not examined social background systematically but, with one possible exception in the study of Fombonne et al., the few that have done so have not found any association. Most reviewers have, therefore, concluded that probably there is no association (21). That is likely to be true but it has to be said that the evidential base for the conclusion is weak. There has been some indication that autism may be more common in the UK in children born to parents of Afro-Caribbean background and Gillberg and Gillberg reported an increase in Sweden for children born to immigrant parents. As with social class, the findings are contradictory, inconclusive and based on small numbers (21).

### ***Монозигојни близнаци како ризик фактор***

Оние што не се занимаваат со генетика претпоставуваат дека негенетските фактори, вклучени во етиологијата на АСН, неопходно мора да вклучат некоја форма на специфичен средински ризик (22). На пример, Greenberg и сор. (23), и исто така Betancur и сор. (24), известиле за очигледно зголемување на бројот на близнаци меѓу зафатените двојки (браќа/сестри) со аутизам. Ако овој наод се докаже како неспорен, тоа ќе укаже дека да се биде близнак е ризик-фактор за аутизам. Тоа би требало да се случува поради зголемениот ризик од акушерски компликации кај близнаците или поради тоа што монозиготната близначка бременост создава форма на конгенитална аномалија (25). Конгениталните аномалии биле почесто најдени кај индивидуите со аутизам. Тие, веројатно, го покажуваат начинот на кој развојот кој, веројатно е програмиран, може да тргне на лошо (26). **Конгениталните аномалии се почести кај близнаците отколку кај единечните раѓања и се почести кај децата родени од постари мајки, отколку кај оние родени од помлади (27).** Последователно на тоа, тоа би значело дека овие полуслучајни развојни вознемирувања може да ги засилат споредните ефекти на генетската склоност кон АСН. Треба да биде забележано дека конгениталните аномалии покажуваат покачена стапка на широк ранг на психијатриски нарушувања, такашто ризикот е без специфично значење за АСН. Уште поважно, одреден скептицизам е неопходен со почит кон предложените наоди дека стапката на близнаци, навистина е покачена кај АСН.

### ***Monozygotic twinning as a risk factor***

Non-geneticists tend to assume that the non-genetic factors, involved in the etiology of ASD, must necessarily involve some form of specific environmental risk (22). For example, Greenberg et al. (23), and also Betancur et al. (24), reported an apparent excess of twins among affected sibling pairs with autism. If this finding will to prove valid, it would suggest that being a twin constituted a risk-factor for autism. That could come about either because twinning is associated with an increased risk of obstetric complications or because monozygotic twinning itself constitutes a form of congenital anomaly (25). Congenital anomalies have been found to be more common in individuals with autism and these probably index the ways in which development, which is probabilistic rather than deterministically programmed, may go awry (26). **Congenital anomalies are more common in twins than in singletons and are more common in children born to older mothers than in those born to younger ones (27).** Accordingly, it could be that these semi-random developmental perturbations could enhance the adverse effects of a genetic liability to ASD.

It should be noted, that congenital anomalies show an increased rate in a wide range of psychiatric disorders, so that the risk is by no means specific to ASD.



Откривањето на пристрасности веројатно имаат главна улога, та вредно е да се напомене дека најсистематските примероци на Bailey и сор. (28) не вклучиле значителен вишок на монозиготни близнаци ни, пак, тоа се гледа во австралискиот примерок на близнаци на Hallmayer и сор. (29). Може да се заклучи дека претпоставениот зголемен ризик за аутизам, асоциран со близачноста, останува шпекулативна сугестија и дека доказите покажуваат дека не е соодветно да се заклучи дека монозиготните близнаци се главен ризик-фактор.

### ***Посинајални ризик фактори***

Сите докази посочуваат дека ретко се случува постнаталните соматски заболувања да ја зголемат појавата на АСН. Има изолирани прикази на случаи дека херпес енцефалитисот предизвикал аутизам (30), но ова е невообичаено и не се известува дека АСН е честа последица на енцефалитисот во детството (31).

### ***ММР и Thimerosal***

Во последната декада главниот фокус како можни ризик-фактори за АСН беше насочен кон можноста дека вакцинацијата е фактор што придонесува за појава на АСН. Прво, имаше сугестија дека морбили-паротит-рубела вакцината е одговорна за неодамнешниот висок пораст на дијагностициран АСН (2).

Беше докажано дека по патот на минување вакцината предизвикува цревно нарушување, заради што има пропуштање на протеински продукти во крвотокот кои подоцна предизвикуваат

Ascertainment biases are likely to have played a major role and it is noteworthy that the most systematic twin sample of Bailey et al. (28) did not include a significant excess of monozygotic twins; nor did Hallmayer et al.'s (29) Australian twin sample. It may be concluded that the postulated increased risk for autism associated with being a twin remains a speculative suggestion and, on balance, the evidence indicates that it is not likely that being a monozygotic twin constitutes a major risk-factor.

### ***Postnatal risk influences***

All the evidence suggests that it is rare for postnatal somatic disease to give rise to an ASD. There are isolated case reports of herpes encephalitis causing autism (30) but this is decidedly unusual and ASD has not been reported as a common consequence of encephalitis in childhood (31).

### ***MMR and Thimerosal***

During the last decade, the main focus of possible postnatal risk-factors for ASD has been on the possibility that immunization constitutes a contributory factor for ASD. First, there was the suggestion that the measles-mumps-rubella (MMR) vaccine is responsible for the huge recent rise in the rate of diagnosed ASD (2).

It was argued that through the route of a vaccine-caused gut disorder, there was leakage of protein products into the blood stream and that these then caused a special

посебна регресивна форма на аутизмот (каде што има губиток на претходно стекнати социјални и комуникативни вештини). Низа на епидемиолошки студии биле преземени за да се одреди дали употребата на МПР-вакцината може да биде одговорна за покачената стапка на аутизмот ширум светот и особено дали води до оваа претпоставена регресивна форма на аутизам. Доказите се постојано против МПР-хипотезата. Ако МПР била одговорна за покачувањето на АСН, би требало да се очекува дека воведувањето на вакцината во земјите каде што побарувачката била брза и многу висока (како што е случај со Велика Британија), би требало да биде следена со големо покачување на АСН, а тоа потоа да биде следено со плато во стапката, и дека кога МПР е прекината (како што беше во Јапонија) ова треба да биде следено со намалување на стапката. Во сиве овие фази, главните промени треба да се однесуваат на регресивниот аутизам. Доказите покажуваат дека ниедно од овие очекувања не биле поткрепени (2).

Хипотезата за Thimerosal (конзерванс што се употребувал во многу вакцини до неодамна) е донекаде различна во детаљот дека живата е невротоксин; според тоа, бил очекуван директен несакаан ефект на мозокот.

Како и да е, останува нејасно дали „болус“-ефектот предизвикува оштетување (пр. моментниот, голем, но кусо-траен пораст на нивото на живата по вакцинацијата), или дали оштетувањето потекнува од кумулативниот пораст на нивото на живата како резултат на повеќе вакцинации.

regressive form of autism (in which there was a loss of previously acquired social and communicative skills). A range of epidemiological studies was undertaken to determine whether the use of the MMR-vaccine might be responsible for the worldwide rise in the rate of autism as diagnosed, and in particular whether it led to this postulated regressive form of autism. The evidence is consistently against the MMR-hypothesis. If MMR had been responsible for the rise in ASD it would be expected that the introduction of the vaccine, in countries in which the take-up was rapid and very high (as was the case in the UK), should be followed by a large step-wise increase in ASD, that this should be followed by a plateau in rate, and that when MMR was stopped (as it was in Japan) this should be followed by a fall in rate. In all these phases, the main changes should apply to regressive autism. The evidence shows that none of these expectations were borne out (2).

The hypothesis regarding Thimerosal (a preservative that was, until recently, used in many vaccines) is somewhat different in detail, in that mercury is known to be a neurotoxin; accordingly, a direct adverse effect on the brain was expected.

However, it remains uncertain whether a ‘bolus’ effect causes damage (i.e. the immediate, large, but very transient rise in mercury level following vaccination) or whether the damage derives from the cumulative mercury build-up resulting from multiple vaccinations.

Епидемиолошкиот доказ за Thimerosal е послаб во однос на оној за МПР, но повторно наодите се негативни.

Овие негативни заклучоци отвораат две прашања. Прво, ако ни МПР ни Thimerosal се виновни за почеток на аутизмот, тогаш што го предизвикало порастот? Јасно е дека главното објаснение потекнува од комбинацијата меѓу подобро утврдување и проширување на дијагностичкиот концепт. Како и да е, не може да се исклучи можноста дека постои вистински пораст во инциденцијата, што се должи на некој уште неидентификуван надворешен ризик-фактор. Второ, иако веќе не е убедливо дека МПР или Thimerosal довеле до целосен пораст на АСН, епидемиолошките податоци не може да ја исклучат можноста дека тие може да имале ефект на мал опсег од невообичаено чувствителни деца. Нема докази за потпора на оваа сугестија ама таа не може со сигурност ни да се отфрли.

### ***Заклучоци***

Постојат добри епидемиолошки податоци што покажуваат дека вистинската инциденција на АСН сега, веројатно, е меѓу 30 и 60 случаи на 10.000, компарирано со оригиналната проценка од 4 на 10.000 направена пред околу 4 децении.

Административните податоци покажуваат масивно покачување на стапката на дијагностициран АСН. Јасно е дека голем дел се должи на комбинација меѓу подобро откривање и проширување на дијагностичкиот концепт, а вистинското покачување на инциденцијата на АСН не може да биде целосно исклучено.

The epidemiological evidence on Thimerosal is much less than that on MMR but again the findings are negative.

These negative conclusions give rise to two main queries. First, if neither MMR nor Thimerosal is responsible for the rise in autism, what has caused the increase? It is clear that the main explanation is that it derives from a combination of better ascertainment and a broadening of the diagnostic concept. However, the possibility that, in addition, there has been a true rise in incidence due to some, as yet unidentified, environmental risk factor cannot be ruled out (2). Second, although it is no longer plausible that MMR or Thimerosal have led to an overall increase in ASD, the epidemiological data cannot exclude the possibility that either might have a risk effect in a small proportion of unusually susceptible children. There is no evidence supporting this suggestion but it cannot be firmly excluded.

### ***Conclusions***

There are good epidemiological data indicating that the true incidence of ASD now is likely to be of the order of 30 to 60 cases per 10.000, as compared with the original estimate of 4 per 10.000 made some four decades ago.

Administrative data show massive increases over time in the rate of diagnosed ASD and it is clear that, in large part, this is due to the combination of better ascertainment and a broadening of the diagnostic concept, but a true rise over time in the incidence of ASD cannot be entirely ruled out.

Покрај силните тврдења за можната улога на МПР во однос на предизвикување на аутизмот, нема уверувачки докази за да ја поддржат оваа хипотеза. Особено стапката на АСН покажува незначајна асоцијација со било тоа да е престанувањето или почнувањето на вакцинацијата со МПР и нема промени во асоцијацијата меѓу АСН и цревните нарушувања или развојната регресија со текот на времето. Доказот во поглед на можната асоцијација со Thimerosal, конзерванс во некои вакцини, уште повеќе е ограничен. И повторно, нема поткрепувачки епидемиолошки доказ или причинска асоцијација. Останува можно дека постои вистинско покачување во инциденцијата, кое се должи на некои средински ризични фактори, а останува сосема нејасно кој е тој фактор.

Генетскиот доказ е јасен дека АСН се мултифакториелни состојби, причинети од повеќе гени и некои уште неидентификувани негенетски фактори. Генетските фактори кои лежат во основа на АСН, веројатно се хетерогени. Останува нејасно дали таа хетерогеност е покажана преку клиничките знаци и, ако е, кои се тие фактори. Доказот е, исто така, јасен: дека генетската подложност кон АСН го вклучува поширокиот фенотип, што од друга страна ја проширува традиционалната дијагноза на хендикепирачка состојба кај аутизмот.

Поширокиот фенотип изгледа дека не е асоциран со епилепсијата или со менталната ретардација, та мошне малку се знае за факторите, генетски или негенетски, замешани во преминувањето од полесен поширок фенотип кон сериозно хендикепирачко нарушување.

Despite strong claims made about the possible role of MMR in relation to the causation of autism, there is no convincing evidence in support of this hypothesis. In particular, the rate of ASD shows no particular association with either the stopping or starting of MMR and there has been no change over time in the pattern of association between ASD and either bowel disturbance or developmental regression. The evidence with respect to a possible association with Thimerosal, a preservative in some vaccines, is much more limited but, again, there is no supporting epidemiological evidence of a causal association. It remains possible that there has been a true rise in incidence due to some environmental risk factor but, if so, it remains quite obscure as to what that factor might be.

The genetic evidence is clear cut that ASD are multifactorial conditions caused by multiple genes and some, as yet to be identified, non-genetic factors. The genetic factors that underlie ASD are likely to be heterogeneous but it remains unclear whether that heterogeneity is indexed by clinical features and, if it is, which they are. The evidence is also clear-cut that the genetic liability to ASD involves a broader phenotype that extends well beyond the traditional diagnosis of a handicapping condition of autism.

The broader phenotype does not seem to be associated with either epilepsy or mental retardation and very little is known on the factors, genetic or non-genetic, that are implicated in the transition from the milder broader phenotype to a seriously handicapping disorder.

Епидемиолошките наоди биле од помош во вклучувањето и исклучувањето на различни претпоставени причински влијанија и тие ќе продолжат да имаат пресудно влијание во таа поврзаност. Сепак, евидентно е дека прогресот решавачки ќе зависи од комбинацијата и интеграцијата на епидемиологијата со базичните научни лабораториски студии.

Epidemiological findings have been helpful in both ruling in and ruling out various postulated causal influences and they will continue to be formative in that connection. Nevertheless, it is evident that progress is going to be crucially dependent on the combination and integration of epidemiology with more basic science laboratory studies.

### *Литература / References*

1. **Tidmarsh L, Volkmar FR.** Diagnosis and epidemiology of autism spectrum disorders. *Can J Psychiatry* 2003; 48 (8): 517-525.
2. **Rutter M, Andersen-Wood L, Beckett C, Bredenkamp D, Castle J, Groothues C, Kreppner J, Keaveney L, Lord C, O'Connor TG, & the ERA Study Team (1999).** Quasi-autistic patterns following severe early global privation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 40, 537-49.
3. **Rutter M.** Genetic influences and autism. In F. Volkmar (ed.) *Handbook of Autism, 3<sup>rd</sup> Edition*. John Wiley, New York.
4. **Smalley S.** Autism and tuberous sclerosis. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1998; 28: 407-14.
5. **Harrison JE. & Bolton PF.** Annotation: tuberous sclerosis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1997; 38: 603-14.
6. **Bolton PF, Park R, Higgins N, Griffiths PD & Pickles A.** Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in Tuberous Sclerosis complex. *Brain* 2002; 125: 1247-55.
7. **Gillberg C.** Chromosomal disorders and autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1998; 28: 415-25.
16. **Deykin EY & MacMahon B.** Pregnancy, delivery, and neonatal complications among autistic children. *American Journal of Diseases of Children* (1980) 134: 860-64.
17. **Bolton P, Murphy M, Macdonald H, Whitlock B, Pickles A & Rutter M.** Obstetric complications in autism: Consequences or causes of the condition? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1997; 36: 272-81.
18. **Kanner L.** Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943; 2: 217-50.
19. **Wing L.** Childhood autism and social class: A question of selection? *British Journal of Psychiatry* 1980; 137: 410-17.
20. **Schopler E, Andrews CE & Strupp K.** Do autistic children come from upper middle class parents? *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1979; 2: 139-51.
21. **Fombonne E.** Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: An update. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2003; 33: 365.
22. **Jensen AR.** The puzzle of nongenetic variance. In: R. Sternberg & EL. Grigorenko (eds.) *Intelligence, heredity, and environment*. Cambridge University Press, Cambridge, 1997; 42.

8. **Gurling HMD, Bolton PF, Vincent J, Melmer G & Rutter M.** Molecular and cytogenetic investigations of the Fragile X region including the FRAX and FRAX E CGG trinucleotide repeat sequences in families multiplex for autism and related phenotypes. *Human Heredity* 1997; 47: 254-62.
9. **Chakrabarti S & Fombonne E.** Pervasive developmental disorders in preschool children. *Journal of the American Medical Association* 2001; 285: 3093-99.
10. **Reiss AL & Dant CC.** The behavioral neurogenetics of Fragile X syndrome: Analyzing gene-brain-behavior relationships in child developmental psychopathologies. *Development and Psychopathology* 2003; 15: 927-68.
11. **Folstein S & Rosen-Sheidley B.** Genetics of autism: Complex etiology for a heterogeneous disorder. *Nature Reviews: Genetics* 2001; 2: 943-55.
12. **Gillberg C & Coleman M.** Autism and medical disorders: A review of the literature. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1996; 38: 191-202.
13. **Gillberg C.** Medical work-up in children with autism and Asperger syndrome. *Brain Dysfunction* 1990; 3: 249-60.
14. **Rodier P & Hyman S.** Early environmental factors in autism. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 1998; 4: 121-28.
15. **Chess S.** Follow-up report on autism in congenital rubella. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 1977; 7: 69-81.
23. **Greenberg DA, Hodge SE, Sowinski J & Nicoll D.** Excess of twins among affected sibling pairs with autism: Implications for the etiology of autism. *American Journal of Human Genetics* 2001; 69: 1062.
24. **Betancur C, Leboyer M & Gillberg C.** Increased rate of twins among affected sibling pairs with autism. *American Journal of Human Genetics* 2002; 70: 1381.
25. **Hall JG.** Twinning. *The Lancet* 2003; 362: 735.
26. **Vogel F & Motulsky AG.** *Human genetics: Problems and approaches (3<sup>rd</sup> ed.)*. Springer.
27. **Myriantopoulos NC & Melnick M.** Malformations in monozygotic twins: A possible source of environmental influence on the developmental genetic clock. In: E. Inouye & H. Nishimura (Eds.) *Gene*.
28. **Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E & Rutter M.** Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological Medicine* 1995; 25: 63.
29. **Hallmayer J, Glasson EJ, Bower C, Petterson B, Croen L, Grether J & Risch N.** On the twin risk in autism. *American Journal of Human Genetics* 2002; 71: 941.
30. **Gillberg C.** Brief report: Onset at age 14 of a typical autistic syndrome. A case report of a girl with herpes simplex encephalitis. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1986; 16: 368.
31. **Rantala H, Uhari M, Uhari M, Saukkonen AL & Sorri M.** Outcome after childhood encephalitis. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1991; 33: 858-67.