

Psihijatrija

2020:2(2), str. 2-35

UDK: 616.85:159.963.37

DOI: 10.5281/zenodo.3952523

Pregledni rad

NEUROBIOLOŠKE OSNOVE I FAKTORI RIZIKA POREMEĆAJA IZ SPEKTRA AUTIZMA

Dr Iva Ivanović

Klinika za psihijatriju, KCCG,
Podgorica, Crna Gora
ivanovicivaa@gmail.com

Doc. dr Milica Pejović Milovančević

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu i Institut za mentalno zdravlje,
Beograd, Srbija
milica.pejovic@imh.org.rs

Sažetak

Poremećaji iz spektra autizma predstavljaju visoko heritabilne i heterogene neurorazvojne poremećaje. U ovom preglednom radu predstavljeni su rezultati dosadašnjih istraživanja o neurobiološkim osnovama poremećaja spektra autizma kao i o njihovim faktorima rizika. Genetskim istraživanjem sve je više dokaza o značaju učešća de novo mutacija. Nađeni su brojni markeri oksidativnog stresa u krvi i mozgu, kao i mitohondrijske disfunkcije. Prepoznat je uticaj maternalnih antitijela na fetalni razvoj kao i imunološke disregulacije kod PSA pacijenata. Korišćenjem sve savremenije tehnologije otkrivene su brojne strukturalne i funkcionalne promjene u mozgu. Dokazi o epigenetskim promjenama akcentuju učešće sredinskih faktora u patologiji

poremećaja autizma. Sredinski faktori najčešće uključuju maternalni metabolički sindrom, starost roditelja, izlaganje toksičnim materijama, interval između dvije trudnoće, kao i prenatalnu ekspaniranost farmakoterapiji. Neonatalna anemija, sindrom aspiracije mekonijuma, povrede na rođenju, majčina hemoragija, fetalni distres, niža tjelesna masa na rođenju, nizak apgar skor u nekim studijama su označeni kao mogući perinatalni faktori rizika. Povećana serotoninska koncentracija, disbalans glutamat/GABA ravnoteže, snižena koncentracija faktora rasta, gastrointestinalne smetnje, poremećane urinarna ekskrecija organskih kiselina i fetalna ekspaniranost androgenom uticaju su česta stanja primjećena kod PSA. Rezultati budućih multidisciplinarnih istraživanja mogu doprinijeti boljem razumijevanju etiologije i neurobiologije PSA, i predstavljati osnove za nove intervencije.

Ključne riječi: poremećaji iz autističnog spektra, neurobiologija, faktori rizika

UVOD

Poremećaji iz spektra autizma (PSA) su visoko heritabilni i heterogeni neurorazvojni poremećaji, koje karakterišu smetnje u socijalnoj interakciji, slaba verbalna i neverbalna komunikacija, repetitivna ponašanja i slaba interesovanja, sa varijacijama u stepenu ispoljavanja i ozbiljnosti kliničke slike [1]. Dijagnostički i istraživački, najizazovnije su polne i uzrasne varijacije u ispoljavanju nekih domena poremećaja [2,3]. Zajedno sa ovim glavnim domenima poremećaja mogu se dodatno javiti komorbiditeti u vidu drugih psihijatrijskih ili neuroloških oboljenja ili stanja (epilepsija, intelektualna ometenost, ADHD, depresija, anksioznost) [4,5].

Istorijski gledano, 1943. godine Leo Kanner je prvi otkrio autizam, koji je opisao kao poremećaj afektivnog kontakta, a Hans Asperger je opisao grupu djece sa psihopatskim poremećajem socijalne interakcije [6,7]. Međutim, još 1867. godine Henry Maudsley je posmatrao grupu djece sa ozbiljnim mentalnim poremećajima, kašnjenjem i nepravilnostima u razvoju, a tada je smatrano da većina tih razvojnih poremećaja zapravo čini dio psihotičnih oboljenja. Kannerova sintagma u radu „Autistic Disturbance of Affective Disorder“-infantile autism, otvorila je prvo poglavlje u shvatanju

autizma, definišući i stavljajući akcenat na rani dječji sindrom.[6] Dalje posmatranje, opisivanje, prepoznavanje i grupisanje autističnih pojava i autizma se mijenjalo kroz vrijeme i uvijek je izazivalo veliku pažnju i interesovanje upravo zbog svoje vidljive heterogenosti, kao i sličnosti, a opet evidentnih razlika u odnosu na druga poznata psihijatrijska oboljenja. Kroz DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) klasifikacije autizam je prošao kroz razne faze definisanja i klasifikacija. Pedesetih godina prošlog vijeka, u prvom i drugom DSM-u bio je smješten među dječje shizofrenije, da bi od 1980.godine, konačno bio odvojen od drugih psihijatrijskih poremećaja i dobio zasebno mjesto pod nazivom Pervazivni razvojni poremećaj (DSM III i DSM IV) [8]. Konačno je u najnovijem izdanju DSM-V određen nazivom Poremećaji iz spektra autizma.[1] Bio je dug put do spoznaje i potpunog uvažavanja heterogenosti ovog poremećaja u dodjeljivanju prostora odnosno spektra ili bolje reći kontinuuma koji ovdje možda neće biti konačan.

Do 80-ih godina prošlog vijeka stopa prevelencije PSA je bila 1/2500 djece da bi u poslednjih nekoliko decenija ona sve više rasla, tako da je sada stopa od oko 1/54. [9] Objašnjenje za ovako veliki rast broja dijagnostikovanih PSA slučajeva može se naći u bržem i boljem prepoznavanju, uspostavljanju jasnije slike fenotipa koji mogu biti različiti, veća znanja o autizmu usled ogromnog broja studija koje se njime bave, kao i veća dostupnost sistema zdravstvene zaštite. Drugi faktori, koje možemo nazvati faktorima rizika su i dalje se istražuju i njima se bavi i naš rad.

GENETIKA

Wang i saradnici su u analizi objavljenoj u časopisu Nature Genetics zaključili da je autizam visoko heritabilan medicinski poremećaj [10]. Blizanačke i porodične studije konstantno pokazuju veliku naslednost autističnog poremećaja u opsegu od 40-90%. [11] Otkriveno je više od 100 gena i genomskih mjesta koja su bila povezana sa PSA u studijama ispitivanjem heterozigotnih i de novo mutacija. [12] Promjene su uglavnom na nivou jedne baze odnosno nukleotida single nucleotide polymorphisms-SNPs, a mogu zahvatati i submikroskopske djelove DNK lanca od nekoliko

hiljada do milion baza, i njih nazivamo copy number variations CNVs. [13] Navedene genske promjene dovode do promjena u DNK sekvencama ili u strukturi hromozoma. One promjene koje snažno utiču na mjestima/regionima koja imaju ulogu u kodiranju proteina najviše su povezane sa rizikom od autizma. [14] GWA (genome wide association) studije se bave uglavnom navedenim SNP promjenama kao i drugim čestim genetskim varijantama (common variants), i to na način sekvencioniranja čitavog genoma. The Autism Genome Project GWA kada je ispitivao milion SNPs u više od 2,700 porodica nisu pronašli nijednu SNPs vezu sa PSA. [15] Međutim, drugačijim sagledavanjem i ispitivanjem kombinovanog efekta ovih common variants počele su da se pronalaze asocijacije između ove vrste promjena sa pojavom PSA. [15] Ispitivanjem kohorti koje uključuju na desetine hiljada uzoraka, detektovano je sve više navedenih common variants, koje uglavnom nisu vezane za protein-kodirajuća mjesta. [16] U poređenju sa čestim genetskim varijantama tzv. rijetke varijante (rare variants), koje čine uglavnom de novo mutacije, nose mnogo veći rizik za PSA. [12] Citogenetičke anomalije na standardnom kariotipu se pronalaze do 5%, ako su u pitanu jednogenske mutacije, dok one mutacije koje podrazumijevaju submikroskopske delecije ili duplikacije, tzv. copy number variants CNVs, na kariotipu čine do 10% promjena. [17] Ove CNVs, sa različitim kliničkim značenjem su naročito prisutne kod osoba koje paralelno imaju i intelektualnu ometenost, gdje njihova stopa prisutnosti može biti i do 22%. [18] Common variants mogu dovesti do umjerenog rizik, dok rare variants visoko povećavaju individualni rizik. [19]

U svjetlu biranja pravca genetskih istraživanja, sve više se govori o subtipovima autizma, koji se grubo dijeli na dvije grupe, esencijalni i kompleksni. Kompleksni čini onaj sa opštim dismorfijama, ranim morfofenetskim anomalijama, slabom razlikom u polnoj zastupljenosti i lošijom prognozom (20-30%); citogenetske anomalije i jednogenski defekti mogu biti pronađeni do 10-25% slučajeva kompleksnog autizma. Dok esencijalni autizam karakteriše odsustvo deformiteta, češći heridibilitet, češća muška zastupljenost i etiološki je teža dokazivost. [17]

De novo mutacije pokazuju učešće u promjenama u funkcionisanju sinapsi i drugih razvojnih područja. [20] Šta više, u autizmu povezanom sa sindromima, kao što su fragilni X hromozom, tuberzona skleroza dokazane su mutacije koje se tiču sinaptičkog plasticiteta. [21] Iako su zastupljeni samo u

individualnim slučajevima PSA, neke de novo mutacije se preklapaju na određenim genima 16p11.2, 7q11.23, 15q11.2. [13] U ovoj grupi autizma koji ima kombinaciju više faktora, kao što su ženski pol, intelektualna ometenost, višestruka pogođenost siblinga, ili epileptični napadi, 20-30% ima de novo mutacije. Ako neko ima više ovih faktora onda se smatra da učešće de novo mutacija može biti još veće. [12]

Zanimljivo je primijetiti razlike u genetskim podlozi psihijatrijskih poremećaja u ranom razvojnem periodu od onih u kasnijem. Dok su znanja o genetskim osnovama kod poremećaja poput shizofrenije, bipoloranog poremećaja, bazirana na GWA studijama ispitivanjem čestih varijanti, neku vrstu preokreta napravile su genetske studije o autizmu otkrivanjem značaja rijetkih varijanti i de novo mutacija čiji je doprinos i značaj kod njih mnogo veći u odnosu na kasnije psihijatrijske poremećaje. [22] Ipak, genetske studije takođe dolaze do naznaka o nekim preklapanjima genetskih osnova autizma i shizofrenije. [11]

Identifikovani su mnogi geni kandidati za autizam, ali njihov doprinos njegovoj patogenezi ostaje i dalje nejasan. Među njima su geni zaduženi za sinaptičke mehanizme (NRXNs, NLNGs, CNTN3/4, CNTNAP2 i SHANK3) [23], geni povezani sa neuralnom migracijom, rastom i anomalijama diferencijacije (EN2 ili MET, PTNEN, TSC1/2, CTNAP2, FMR1) [24]. Takođe, geni koji učestvuju u proteinskoj ekscitaciji ili inhibiciji neurotransmisije (GABA i glutamat receptori kao što su GRIN2B) ili membranski jon kanali (SCN2A). [20] Dodatno, geni koji kodiraju proteine uključene u ćelijsku regulaciju (DYRK1A) ili strukturu (KANTAL2) ili na oni koji djeluju na nivou nukelusa (POGZ i CHD8). [25, 20]

Velika pažnja je poklonjena identifikaciji jednogenski oblik autizma koji bi poslužio kao model za proučavanje kauzaliteta i patomehanizma ovog poremećaja. [26] Dok su dodatno nove studije istraživale efekat uticaja rijetkih i de novo mutacija identifikovanih u idiopatskom autizmu. [27] Iako su ovi modeli doprinijeli razumijevanju generalne biologije ipak doprinosu u razumijevanju patomehanizma i dalje nisu veliki. [28, 25] Sve je jasnije da geni-nosioci rizika za autizam „autism risk genes“ imaju ulogu u višestrukim funkcijama i to u mnogobrojnim djelovima mozga koji opet imaju određeno, vremenski i prostorno uslovljeno, učešće u neurorazvoju. [4] Iako, kreiranje „autism risk genes“ modela u nižim razvojnim vrstama (animalnim modelima)

može doprinjeti razvijanju i upoznavanju zanimljivih fenotipa i testiranju terapijskih mogućnosti, ipak relevantan i ubjedljiv prenos na čovjekovo funkcionisanje ima svoja velika ograničenja i mane. Većina njih je uključena u modifikacije sinaptičke strukture i funkcije hromatina. [29] Fokus je takođe usmjeren na spatiotemporalne konvergencije, kao što su veza između glutaminičnih neurona tokom neurorazvoja, sa nalazima koji ukazuju na razlike između površinskih i dubljih kortikalnih slojeva, i sve veće proučavanje striatuma [30]

Da li će nas detektovanje „važnih gena“ voditi kao targetiranoj terapiji koja bi imala i ulogu tretmana i boljeg razumijevanja patomehanizama ostaje da vidimo u budućnosti.

EPIGENETIKA

Epigenetika se bavi promjenama koje utiču na gensku aktivnost i ekspresivnost ali ne mijenjaju strukturu genoma. Za epigenetske promjene se smatra da su mehanizmi pomoću kojih sredinski faktori utiču na gene. One uglavnom podrazumijevaju DNK metilaciju i histonske promjene. [31]

Neke od studija epigenetskih promjena kod PSA osoba su pronašle DNK hipo- i hipermetilaciju na raznim genskim mjestima kod hromozoma 6 i 11 temporalnog korteksa. [32] U studiji *The Early Autism Risk Longitudinal Investigation* analizirana su 44 uzorka iz autizam kohorte u pogledu mogućih metilacija na DNK lancu i pronađeno je da je hipermetilacija na DNK lancu povezana sa ozbiljnijom slikom autizma, dok su dodatno pronađena 193 različita segmetna povezana sa hipermetilacijom, a nalaze se u blizini regiona bitnih za neurorazvoj [33]. PSA imaju viši stepen metilacije na genu oksitocin-receptora (OXTR) oxytocin receptor gene i samim tim njegovu manju ekspresiju. Zanimljivo je dodati da je kod PSA osoba pronađena niža koncentracija oksitocina, kao i to da su određene SNPs promjene na OXTR genu povezane sa PSA u različitim populacijama. [34]. Takođe je viši stepen metilacije utvrđen za gene RORA (Retinoic Acid-Related Orphan Receptor Alpha), a njegova slaba ekspresivnost je povezana sa jezičkim smetnjama. [35]

Još jedna epigenetska modifikacija su post-translacione histionske promjene u vidu acetilacije, deacetilacije, metilacije, fosforilacije itd. Utvrđeno je da histionske modifikacije utiču na stabilnost i plasticitet neuroputeva, a promjene na H3K4Me-metiltransferazi i dimetilazi povezane su autizmom. [36]

Sve jači dokazi o učešću epigenetskih promjena u karakterisanju određenih PSA fenotipova dodatno govore o učešću sredinskih faktora na razvoj PSA.

NEUROANATOMSKE I NEUROFIZIOLOŠKE PROMJENE

Kada je primijećeno da obim djetetove glave PSA čini šesdeseti ili sedamdeseti percentil opšte populacije [37] počelo je interesovanje za neuroanatomsku i neurofiziološku dimenziju autizma i to upotrebom sve savremenijeg mjerenja i ispitivanja moždanih struktura i funkcija.

Strukturalna magnetna rezonancija

Upotrebom strukturalne magnetne rezonancije (MR) pronađen je manji ili normalni obim glave koji bi tokom ranog djetinjstva doživljavao rapidno uvećanje i dostizao svoj plato do adolescentnog perioda kada bi bio u normalnom opsegu. [38] Od 18.mjeseca do 5.godine primijećeno je veliko uvećanje sive i bijele mase tokom ranog razvoja. [39]

Novije studije se bave ispitivanjem pojedinačnih djelova mozga i to najčešće onih koji su uključeni u procese socijalizacije, vizuelnih procesa, integrisanja informacija, prepoznavanje emocija i sl. Vrlo je mnogo literature koja o tome govori, sve je više novijih pronalazaka a sve manje replikacije već dobijenih studija koja bi učvrstila snagu dokaza. Navešćemo neke od dokaza. Umanjen volumen desne amigdale kod osoba sa poremećajima autističnog spektra, koja ima ulogu percepcije i tumačenja emocija, potvrđen je u nekoliko metaanaliza. [40] Primjećene su promjene u VI i VII lobulu cerebeluma, važnog za kognitivne funkcije [41]. Dodatno je u jednoj metaanalizi koja je poredila 328 osoba sa autizmom i 353 kontrole, pronađena veza između PSA i uvećanog cerebeluma (statistički, premda granično, značajna). [42] U studiji Pelphrey i Carter, kod pacijenata sa autizmom nađeno je uvećanje superiornog temporalnog gyrusa koji konstituiše neurobazu za

socijalnu inteligenciju.[43] Nekonzistentna istraživanja i kontradiktorni rezultati se mogu primijetiti kada je gyrus fusiformis u pitanju, zadužen za tzv „face processing“ i prepoznavanje. [44] Rezultati govore o uvećanju, i o smanjenju i asimetriji volumena. [44] Uvećenje volumena caudatus nucleus-a kod pacijenata sa autizmom u jednoj longitudinalnoj studiji pozitivno je povezano je sa repetitivnim ponašanjem. [45] Cauda i sar. su kod pacijenata sa autizmom ispitujući prednju insulu, koja intregriše neurokognitivne procese vezane za empatiju, pronašli smanjenje sive mase. [46]

Funkcionalna magnetna rezonancija

Upotrebom funkcionalne magnetne rezonancije fMRI ispitivani su značajni segmenti autizma koji podrazumijevaju jezičku produkciju i razumijevanje. [47] Ispitivanja su pokazala hiperaktivnost superiornog temporalnog girusa i inferiornog frontalnog girusa, kao i hipoaktivnost srednje temporalnog girusa. [48] Takođe ove studije su se bavile i ispitivanjem procesuiranju emocija na licu ljudi, kao i osnove „socijalnog mozga“ i deficite u pažnji. [47] Povećana povezanost između anteriorne insule i senzomoronih area, i anteriorne insule i amigdale, u vezi je sa pojačanom senzitivnošću prema neprijantim zvucima i taktilnim informacijama. [49] Treba imati u vidu da je čvrstina dokaza u ovim studijama uslovljena malim brojem učesnika, težinom sprovođenja istraživanja ovog tipa, odnosno malim brojem ponovljenih studija, heterogenim grupama i sl.

Stanje funkcionalnog mirovanja (*resting state functional connectivity MRI*) je metoda koja od učesnika zahtijeva gledanje u prazan ekran bez zadatka, i koristi se u proučavanju suštisnih veza u mozgu. Stvaranjem *Autism Brain Imaging Date Exchange (ABIDE)* [50] napravljena je velika baza podataka odnosno rezultata sprovedenih studija. U tim studijama je prijavljene su i hiperpovezanosti i hipopovezanosti i to i na bližim i na udaljenim djelovima mozga. [51] To se takođe može tumačiti kao problem neheterogenosti grupa i detalja u metodama istraživanja ili kao stvarnu zastupljenost različitih tipova povezanosti na različitim mjestima. [52]

Elektroencefalografija

Zbog povišenog komorbiditeta autizma sa epilepsijom dugo je elektroencefalografija (EEG) korištena kao dodatni instrument za dijagnozu autizma. [53]

Ranija snimanja su uglavnom sprovodila istraživanja u odsustvu kognitivnog angažmana. U tim “stanjima mirovanja” (eng. *resting states*) oblicima ili stanjima mirovanja zabilježene su oscilatorne promjene aktivnosti kod osoba sa autizmom, koje su karakterisale prisustvo više sporih talasa i manje alfa talasa, kao i manje intra i interhemisferskih asimetrija, nego kod ljudi bez autizma. [54] Sofisticiranijim analizama uočeno je veza različitih autističnih endofenotipa sa različitim EEG trajektorijama. [55]

Uključivanje kognitivnih zadataka u proučavanju moždane aktivnosti postalo je izazov za savremene studije. Tako su npr. studije sa zadatkom primjećivanja aktivnosti druge osobe, ukazivale na promjene u supresiji mu ritma kod autizma [56], sa paralelnim ispoljavanjem teškoća u navedenim aktivnostima. Ispitivanjem validnosti i eksperimentalno [57] i teorijski [58], kao i interpretacijom ovih rezultata došlo se do zaključka da su uzročnici ove nesposobnosti mnogo kompleksniji mehanizmi koji vrlo vjerovatno podrazumijevaju disfunkciju egzekutivnih funkcija i vizuelne pažnje [59] i nemoguće ih je svesti na jedinstveni razvojni proces. *Sibling* studije ukazuju na mogućnost postojanja ranijih suptilnih promjena aktivnosti u onim regijama i konekcijama koje je imaju ulogu u socijalnom funkcionisanju, i koje prethode razvoju odgovarajućih ponašanjih oblika. [60] Kod djece na uzrastu od 5-6 mjeseci, kod kojih je kasnije zabilježen autizam, primjećena je brža, kraćeg trajanja aktivacija i odloženi senzitivni odgovor na prepoznavanje lica, u odnosu na zdrave kontrole. [61] Takođe, smanjena frontalna moć, u toku mirne igre, na uzrastu od 3 mjeseca [62] i kortikalna hiperekcitabilnost u desnoj tempo-parijetalnoj regiji tokom auditivnog ponavljanja tonova, na uzrastu od 9-10 mjeseci, primjećeno je kod djece sa povišenim porodičnim PSA rizikom. [63] Lord i saradnici tumače ove pojave, kao netipične mehanizme koji se dešavaju u moždanoj regiji pored onih, koji su uključeni u socijalne procese, uz mišljenje da takve alteracije mogu imati kaskadni efekat na socijalno učenje i doprinijeti kasnijoj pojavi autičnih oblika. [4]

Oksidativni stres

Postoji sve više dokaza o smanjenom antioksidativnom kapacitetu i postojanju hroničnog oksidativnog stresa kod djece sa poremećajima iz spektra autizma. [64]

Centralni nervni sistem je posebno vulnerabilan na uticaj oksidativnog stresa, zbog svog ograničenog antioksidativnog mehanizma djelovanja, povišenih energetskehtkih zahtjeva kao i povišenog nivoa lipida, ketone i gvožđa. [65] Važno je napomenuti da mozak koristi 20% ukupnog metabolisanog kiseonika u tijelu, a čini samo 2% čovječeg organizma, što govori o disproporcionalnoj neuronskoj potrošnji energije u odnosu na ostatak organizma. [66] Kako CNS ne proizvodi glutathion, koji "igra" glavnu ulogu u zaštiti ćelije u odbrani od antioksidativnog stresa, [67] onda je odgovor na mogućnost detoksikacije reaktivnih vrsta kiseonika vrlo ograničen. Tako možemo reći da su neuroni prvi na udaru povišenog oksidativnog stresa. [65, 66] Ako uzmemo u obzir činjenicu da djeca u svom veoma ranom uzrastu imaju nizak nivo glutathiona i da su za preživljavanje ranog razvoja CNS neophodni antioksidansi [68], onda ne čudi povišena vulnerabilnost na oksidativni stres upravo u najranijem periodu, kao ni potencijalna šteta uzrokovana redukovanim kapacitetima antioksidativnog djelovanja, što sve zajedno može činiti dio patomehanizma poremećaja iz autističnog spektra. [69]

Markeri oksidativnog stresa su visoko povezani sa celularnim povredama i ozbiljnom mitohondrijskom disfunkcijom. [70] Niz studija je pokazao povišenu koncentraciju antioksidativnih markera u krvi kod osoba sa poremećajima iz autističnog spektra, kao što su niža lipidna perokisadacija u odnosu na zdravu grupu sibringa [71], duplo veća koncentracija tiobarbiturne kiseline nego kod kontrola iste starosti [72], izmjene u fosfolipidnoj membrani eritrocita [73], gubitak asimetrije biološke membrane i eksternalizacija fosfatidilserin [74]. Niža koncentracija redukovano glutathiona, veća koncentracija oksigenizovanog glutathiona, i smanjenje odnosa redukovano glutathiona i oksigenizovanog glutathiona. [73, 75]

Neke studije su pokazale genetske glutathion varijacije [76], u putevima djelovanja vezanim sa oblicima ponašanja kod PSA osoba. [77] Značajna su i

ispitivanja polimorfizama glutation transferaza u povezivanju gensko-sredinske reakcije na primjerima oksidativnog stresa. [78, 79]

Pored krvnih markera oksidativnog stresa, postoje brojni, važni dokazi o prisustvu oksidativnog stresa u moždanim tkivima kod osoba sa PSA u odnosu na odgovarajuće zdrave kontrole, iako je ta vrsta istraživanja mnogo teža za sprovođenja. [80]

Kada govorimo o oksidativnom stresu, vrlo je važno pomenuti mitohondrije koje su glavni izvor intracelularnih reaktivnih vrsta kiseonika kroz aktivnost elektronskog lanca transporta. Mitohondrijska nefunkcionalnost je dovedena u vezu sa autizmom. [81] Promjene u mitohondrijama mogu biti na primarnom i sekundarnom nivou, odnosno u vidu mutacije na nekom povezanom genu ili izazvane nekim biohemijskim, metaboličkim ili drugim anomalijama koje stvaraju nemogućnost proizvodnje ATP-a. Razni markeri ovih promjena su pronađeni kod pacijenata sa autizmom.[82] Uprkos poznatoj ulozi intracelularnih reaktivnih vrsta kiseonika u ćelijskoj disfunkciji kod neurodegenerativnih bolesti, studije ukazuju i na njihovu fiziološku ulogu u sinaptičkom plasticitetu, učenju i memoriji. [83] Njihova uloga u nekim slučajevima autizma, onom kompleksnom obliku, može biti direktna. [84]

Metaboličke studije koje se bave enzimima homocisteinskih metaboličkih puteva, koji su kritični za regulaciju normalne redoks homeostaze i ćelijski metilacioni potencijal, pokazuju da su metilacioni potencijal i glutation zavisni antioksidacioni kapaciteti, sniženi kod djece sa autizmom u odnosu na zdrave kontrole. [85] Kao i u slučaju gdje genetičke studije koje svjedoče genetički polimorfizam u učešću u metaboličkim procesima, pokazuju smanjene metilacione kapacitete i kod djece sa PSA i kod njihovih roditelja. [86] Ca^{2+} homeostaza, kao ključni regulator mitohondrijske funkcije, je takođe u određenoj studiji dokazan u povišen u mozgu pacijenata sa PSA. [87]

Imunološka disregulacija

Kada govorimo o imunološkom uticaju na mogući rizik od pojave autizma i(li) o učešću u patološkom mehanizmu, potrebno je uzeti dva aspekta

sagledavanja imunološkog supstrata. Jedan podrazumijeva uticaj maternalne imunološke disregulacije dok drugi podrazumijeva imunološke parametre odstupanja od normalnog funkcionisanja kod djece ili osoba sa PSA. Iako bi prvi mogli biti navedeni pod poglavljem uticaja sredinskih faktora, radi boljeg sagledavanja ove teme, to činimo na ovom mjestu. Mada će do kraja rada vrlo vjerovatno biti jasna velika interkonektivnost svih zasebnih aspekata kojima se u ovom pregledu bavimo.

Aktiviranje imunog sistema tokom trudnoće, bilo da je izazvano bakterijskom ili virusološkom infekcijom predstavlja rizik od pojave autizma. [88]

U prvoj studiji koja se bavila proučavanjem efekata majčinih antitijela na fetalni mozak, koju su sproveli Braunschweig i saradnici 2008. godine, i gdje su ispitanice bile majke autistične djece, uočili su kod 12% od njih 61, prisustvo dva proteina koji su reagovali na fetalni, ali ne i na odrasli mozak. [89] Isti istraživači su nastavili istraživanje i pokazali da ova antitijela djeluju protiv sedam fetalnih proteina uključenih u neurorazvoj. Važno je napomenuti da u grupama kontrole koje su činile majke djece sa urednim razvojem i majke djece sa smetnjama u razvoju koje nisu autističnog tipa, nije primjećeno prisustvo ovih proteina u plazmi majki. [90]

Takođe, majčina autoimuna bolest, kao i porodična istorija bolesti psorijaze, reumatoidnog artritisa ili bilo koji drugi tip autoimune bolesti predstavlja jedan od mogućih faktora rizika sa velikom jačinom dokaza. [91]

Sa druge strane, nekoliko studija je pokazalo povišen nivo imuno faktora poput TNFalfa, IFNgama, IL-1Beta I IL-12 u perifernoj krvi, kao i povišen nivo proinflamatornih citokina u cerebro-spinalnoj tečnosti kod pacijenata sa autizmom. [92] Takođe su pronađeni dokazi proinflamatornih stanja u postmortem moždanim studijama koje su se bavile identifikovanjem profila određenih citokina, kod autističnih osoba. [93]

Na nivou centralnog nervnog sistema (CNS) sve je više dokaza koji akcentuju važnu ulogu mikroglie u neurorazvoju. [94] Važno je podsjetiti da je mikroglia rezident CNS imunih ćelija, iako je dosadašnjim proučavanjima njena uloga u odbrani i održavanju CNS ravnotežne za sada dokazana samo u studijama na životinjama. [95] Ipak, u poslednjih desetak godina bilo je veliko otkriće neuroinflamacija, sa posebnim akcentom na veliku aktivnost

mikroglie i astrocita u cerebelumu.[96] Takođe u postmortem studijama PSA pacijenata fenotipski dokazi mikroglijske aktivnosti su posebno važni, jer čine podlogu za vezivanje imunoloških, neuroradioloških i vrlo vjerovatno genetičkih studija. [97]

Epidemiološke studije su pokazale visoku stopu autoimunih oboljenja kod roditelja djece sa PSA. [98] Pronađena je veća koncentracija auto-antitijela protiv CNS proteina, u plazmi pacijenata sa autizmom u poređenju sa kontrolnim grupama. [99]

Navedeni saznanja iz imunoloških studija sve više očvršćuju inflamatornu hipotezu kao jednu od važnih aspekata etiološkog razumijevanja autizma.

SREDINSKI FAKTORI

Sredinski faktori mogu da trigeruju tj. da budu okidači za pojavu autizma pokrećući nekoliko kompleksnih mehanizama kao što su genetički, epigenetski efekti, inflamacija, oksidativni stres, hipoksija i ishemična oštećenja.

Mnoštvo studija je proučavalo koji su to mogući sredinski faktori, odnosno faktori koji potencijalno doprinose povišenom riziku od autizma.[100] Vrlo je važno prilikom tumačenja rezultata tih studija uzeti u obzir same karakteristike studije odnosno prepoznati jačinu njihovih dokaza. Time su se pored mnogih sistemskih prikaza, još važnije bavile mnoge metaanalize. U *The Lancet*-u je objavljena vrlo značajna metanaliza koja je proučavajući i analizirajući kvalitete pojedinačnih studija, podijelila sredinske faktore po grupama jačine dokaza koji su u njima prikazani, a koji su definisani na razne, relevantne načine, metanalitičkim metodama. Ova metanaliza je pokazala da se u grupi ubjedljivo dokazanih faktora nalaze maternalni faktori, kao što su starost, metabolički sindrom i upotreba SSRI, dok su očeva starost, majčine autoimune bolesti, i upotreba acetamihofena tokom trudnoće svrstani u grupu visoko sugestivnih dokaza, zbog heterogenosti podataka i manjeg efekta studija koje su se bavile ovim faktorima. [91]

Uticaj materlnalnog metaboličkog sindroma

Komponente metaboličkog sindroma, hronična hipertenzija, gestaciona hipertenzija, pre-eklampsija, gojaznost u ovoj metanalizi su svrstane u grupi ubjedljivih rezultata. [91] Moguće objašnjenje za takvu povezanost bi moglo biti, nešto što nazivamo, „fetalno programiranje“, koncept po kome maternalni faktori (prouzrokovane inflamacije i stres) mogu doprinijeti izmjenama sredine u kojoj se fetus razvija i na taj način odrediti dugoročne izgleda fetusa. [101] Metabolički sindrom karakteriše nizak stepen inflamacije i insulinska rezistencija, a imunološki i metabolički sistem dijele iste signalne puteve. [102] Imunološka disregulacije se pominje i kao potencijalni mehanizam koji doprinosi patomehanizmu autizma, naročito je onaj dio imunološke disregulacije koji se tiče uticaja majčinih antitijela na razvoj mozga fetusa. [103]

Krakowiak i sar. su u studiji provedenoj 2012. godine primijetili veći broj djece sa poremećajem autističnog spektra u grupi u kojoj su majke imale hipertenziju ili dijabetes u odnosu na one bez ovih bolesti [104], u studiji objavljenjoj nekoliko godina kasnije primijećen je veći broj autizam-specifičnih antitijela kod majke koje su imale hipertenziju i dijabetes i djecu sa poremećajem iz spektra autizma. [105] Dodatno, Jones i saradnici su pokazali uticaj ovih specifičnih antitijela i na različite autistične oblike ponašanja kod miševa. [106] Po mišljenju Kim Jm i saradnika, jedna od hipoteza koja objašnjava ulogu metaboličkog sindroma u povećanom riziku od autizma, tako što metabolički sindrom doprinosi proizvodnji autizam-specifičnih antitijela, koja onda slabe imunotoleranciju, čime se povećava rizik od nastanka poremećaja iz autističnog spektra, sada ima svoje jače utemeljenje.[91]

Starost roditelja

Veća starost roditelja je takođe jedan od faktora rizika predstavljen u studijama sa velikom snagom dokaza, uz objašnjenje da je moguće da epigenetske promjene izazvane de novo mutacijama, visoka stopa komplikacija i povišen stepen ekspaniranosti raznim farmakološkim tretmanima, doprinosi riziku od pojave autizma. [107] Nedavno su u časopisu JAMA objavili veliko istraživanje (Gao Y, Yu Y, Xiao J, et al) koje je otišlo dalje u ispitivanju starosnog uticaja predaka, i pronašli su da mlađi majčini

roditelji i mlađi i stariji očevi roditelji povećavaju rizik od poremećaja iz autističnog spektra. [108]

Uticaj maternalne farmakoterapije

Farmakoterapija koju je prije ili tokom trudnoće koristila majka i potencijalno povezivanje sa mogućim uticajem na rizik od pojave autizma, predmet je velikog interesovanja za naučna istraživanja. Tri grupe lijekova su do sada najviše ispitivane: valproati, folna kiselina i SSRI (Selective serotonin reuptake inhibitors). Sistemski pregledi koji su proučavali rizik od upotrebe valproata u trudnoći sa pojavom autizma, pokazali su da valproati imaju veliki uticaj na neurorazvoj i da doprinose povišenom PSA riziku. [109] U ovakvim studijama vrlo je važno imati u vidu uticaj konfundirajućih faktora, poput epileptičkog napada, roditeljske starosti, pušenja i drugih, na potencijalno uvećanje rizika. U velikoj danskoj populacionoj studiji, ispitujući izloženost valproatima i pristusvo majčine epilepsije kao jednu grupu i neeksponiranost valproatima i prisustvo majčine epilepsije kao drugu, pokazan je rizik od 4.15% u prvoj dok rizik od 2.44% u drugoj grupi, što nas ipak navodi na zaključke o jasnijem uticaju valproata na neurorazvoj koji može da uključuje i PSA.[110] U populacionoj prospektnoj studiji, od 2002. do 2008. godine ispitivana su dejstva izloženosti folnoj kiselini, u periodu 4 nedelje prije začeća i 8 nedelja nakon, i utvrđeno je da je samo kod 0.1% onih koji su bili izloženi kasnije dijagnostikovan poremećaj iz autističnog spektra, dok je u grupi u kojoj nisu bili eksponirani folnoj kiselini 0.21% bilo dijagnostikovano kasnije sa PSA.[111] Aktuelno je najviše interesovanja za upotrebu SSRI u trudnoći i njihov uticaj na neurorazvoj odnosno mogući doprinos riziku od autizma. Sistemski pregled i metanaliza sedam studija SSRI uticaja su pokazale povišen rizik od autizma. [112] Ipak treba biti veoma oprezan u interpretiranju rezultata, jer je u svim ovim studijama majčina bolest (depresija) bila konfundirajući faktor, koja kao mogući faktor sa individualnim doprinosom može uticati na donošenje konačnog zaključka. Nekoliko metanaliza pokušalo je da prouči uticaj ova dva faktora kao individualne uticaje, pa kada su grupa majki sa prisustvom psihijatrijske bolesti bez upotrebe SSRI poređene sa grupom majki bez psihijatrijskog oboljenja i takođe bez upotrebe SSRI, pokazana je povećana incidencija poremećaja autističnog spektra u prvoj grupi, što nam ukazuje na hipotezu majčinog psihijatrijskog oboljenja kao individualnog faktora rizika.[113] A

komparacijom SSRI-eksponirane grupe sa grupom SSRI-neeksponirane grupe sa istorijom afektivnog poremećaja veza sa autizmom nije bila značajna. [114] U drugoj metaanalizi 5 studija i sistematskom pregledu 9 studija, proučavan je uticaj SSRI u različitim stadijumima trudnoće, da bi upotreba u periodu pred začeće i u prvom i drugom trimestru pokazala je povišen rizik od pojave autizma kod potomstva. [115] Psihijatrijski poremećaj majke možemo smatrati kao individualni faktor rizika za poremećaj autističnog spektra dok je veza eksponiranosti SSRI i dalje podložna većim i detaljnijim ispitivanjima. [91]

Toksični faktori sredine

Pesticidi, insekticidi, hemikalije, zagađivači vazduha i drugi toksini su u mnogim studijama ispitivani i označeni kao negativni faktori rizika. [116] Posebno je naglašena u skorijim istraživanjima zagađenost vazduha zbog preciznosti mjerenja. [117] Mnogi od ovih elemenata dokazano utiču na promjenu ekscitatornog/inhibitornog moždanog balansa, drugi vode do promjena u mitohondrijskoj funkciji, do neuroinflamacija i oksidativnog stresa. [118] U ranom, vulnerabilnom uzrastu, navedeni faktori, prouzrokujući neki od ovih mehanizama, dovodeći do poremećaja u normalnom funkcionisanju, mogu da pokrenu kaskadu negativnih događaja koji vode do razvoja autizma. Istraživanja ovih faktora su otežana i zbog njihovog udruženog djelovanja sa ostalim faktorima iz iste grupe, tako da će se vjerovatno ubuduće istraživanje bazirati na sinergijskom efektu.

Zanimljivo je da veće metaanalize nisu pokazale povezanost između pušenja i PAS. [119]

Interval između dvije trudnoće

Dosta studija je proučavalo faktor vremenskog intervala između dvije trudnoće kao faktor rizika od pojave autizma. U velikoj populacionoj Wisconsin studiji koja je brojala 31 467 slučajeva, od kojih je 160 imalo PSA pokazan je dva puta veći rizik od autizma za interval između dvije trudnoće koji je kraći od 12 i duži od 84 mjeseca. [120] U drugoj nedavnoj studiji koja je poredila prisustvo rizika u zavisnosti od intertrudničkog intervala kod grupe sa PSA, drugom grupom bez PSA a sa drugim razvojnim poremećajima i grupom zdrave kontrole, takođe je nađen veći rizik od autizma za trudnoće kraće od 18 ili duže od 60 mjeseci u prvoj grupi, dok u drugim grupama ta

veza nije postojala. [121] Ove studije se nastavljaju na one ranije koje su na sličan način utvrđivale i nagovještavale potrebu za savjetovanjem u vidu vremenskog planiranja trudnoća. Ipak, treba imati u vidu da za duže razmake između dvije trudnoće, drugi faktori takođe mogu igrati ulogu faktora rizika, poput fertiliteta, starije starosne dobi roditelja i sl.

Perinatalni faktori

U metaanalizi koju su uradili, Gardner i saradnici su uvrstili neonatalnu anemiju, sindrom aspiracije mekonijuma, povrede na rođenju, majčinu hemoragiju, fetalni distres, nižu tjelesnu masu na rođenju, nizak apgar skor, carski rez kao moguće perinatalne faktore rizika za autizam. [122] Kako i sami autori navode nedostaci i ograničenja ove metaanalize su mali uzorci u proučavanim studijama, slabija snaga dokaza kao i dodatni faktori koji mogu kumulativno doprinosti riziku. Slično je i sa ispitivanjem uticaja vještačke oplodnje na mogućnost rizika od autizma. Iako je u nekoliko studija, koje je objedinjala procjene veće metaanalize ta veza pronađena [123], veliki broj drugih faktora rizika koje i u ovom radu pominjemo, a koji su veoma često srijeću uz stanja koja zahtijevaju primjenu vještačke oplodnje, mogu doprinijeti kumulativnom efektu povećanog rizika.[124]

DRUGI FAKTORI, POTENCIJALNI BIOMARKER

Povećana serotoninska koncentracija nađena je kod 30% djece sa PSA [125], u duodenumu PSA pacijenata su nađeni receptori 5-HT_{2A} što je sve doprinjelo jačanju hipoteze o serotoninskom disbalansu kod autizma. [126]

Glutamat/GABA ravnoteža je najvažnija za funkcionisanje sinapse, a više mehanizama može kompromitovati ovu ravnotežu što je pokazano u životinjskim modelima. [127]

Faktor rasta (eng. *growth factor-GF*) je dugo bio izučavan kod uzoraka PSA pacijenata. Kod njih su detektovani endotelni, hepatocitni, epidermalni i u plazmi sniženi nivoi GF i to uglavnom bez kliničkih korelata. Poznato je da GF utiču ne samo na neuralnu ili ćelijsku proliferaciju i rast, već imaju i ulogu imunomodulatora, i na taj način djeluju kao konektor između nervnog i imunog sistema. [128]

Jedan dio djece sa poremećajima autističnog spektra pokazuje gastrointestinalne probleme [129], tako da su gastrointestinalni biomarkeri takođe proučavani. Studije su pokazale neravnotežu u predominaciji *Clostridium* bakterije nađenoj u fecesu i abnormalnom prisustvu varijacija propionske kiseline, masnih kiselina i sl. [130]

Poremećana urinarna ekskrecija organskih kiselina i slobodnih amino kiselina, potencijalno izaziva perturbacije u različitim metaboličnim putevima, kao što su triptofan-nikotični metabolizam ili sulfur amino-kiselinski metabolizam, što se pokazalo u uzorcima autistične djece. [131]

Poznata je i široko diskutovana teorija koju je Baron Koen 2002. godine iznio o kognitivnim performansama tipičnim za ekstremne muško-ženske paterne ponašanja kod osoba sa autizmom. [132] Njeno istraživanje je nastavljeno u pravcu biološke potvrde te teze, tako da su isti istraživači u seriji analiza pronašli povećanu ekspaniranost intrauterinom androgenom uticaju koji negativno djeluje na kognitivno-empatične obrasce, označavajući ga na taj način kao potencijalni biomarker. [133]

ZAKLJUČAK

Predstavljen je niz rezultata i dokaza koji doprinose boljem razumijevanju neurobiološkog aspekta poremećaja autizma i etiologije, kao i prepoznavanju faktora rizika. Trenutni dokazi su samo djelovi slagalice, koja tek treba da bude sklopljena, na osnovu kojih će se u budućnosti definisati intervencije. Integrisanje rezultata iz više različitih disciplina i metoda istraživanja doprinosi sve većem razumijevanju ovog poremećaja. Detaljno proučavanje genetskih i molekularnih osnova je veoma značajno i za razumijevanje rezultata reakcije sredinskih faktora sa njima. Detektovanje anomalija na strukturalnom i funkcionalnom nivou može se posmatrati kao posledice ranije navedenih kombinacije uticaja. Vrlo je važno proširiti domene vertikalne genetika-CNS-ponašajni obrasci i stanja na višedimenzionalno sagledavanje. Potrebno je napomenuti da stavljenjem autizma u spektar nije važno samo za dijagnostičko djelovanje, već je značajno i za primjenu novih trendova u istraživanju. Širenjem spektra istraživanja, na način što će se praviti heterogene grupe ili klasteri, njihovo detaljno ispitivanje i poređenje sa

drugim klasterima istog ovog spektra predstavljaju nove naučne zadatke koji bi ovu kompleksu priču mogli bolje da povežu. Za sad je podjela na esencijalni i složeni autizam provizornog karaktera.

REFERENCE

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) 5. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013
2. Tillmann J, Ashwood K, Absoud M, Bölte S, Bonnet-Brilhault F, Buitelaar JK, Calderoni S, Calvo R, Canal-Bedia R, Canitano R, De Bildt A, Gomot M, Hoekstra PJ, Kaale A, McConachie H, Murphy DG, Narzisi A, Oosterling I, Pejovic-Milovancevic M, Persico AM, Puig O, Roeyers H, Rommelse N, Sacco R, Scandurra V, Stanfield AC, Zander E, Charman T. Evaluating Sex and Age Differences in ADI-R and ADOS Scores in a Large European Multi-site Sample of Individuals with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2018 Jul;48(7):2490-2505.
3. Mandic-Maravic V, Pejovic-Milovancevic M, Mitkovic-Voncina M, Kostic M, Aleksic-Hil O, Radosavljev-Kircanski J, Mincic T, Lecic-Tosevski D. Sex differences in autism spectrum disorders: does sex moderate the pathway from clinical symptoms to adaptive behavior? *Sci Rep.* 2015 May 19;5:10418. doi: 10.1038/srep10418.
4. Lord C, Brugha TS, Charman T, et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):5. Published 2020 Jan 16. doi:10.1038/s41572-019-0138-4
5. Milovanovic M, Radivojevic V, Radosavljev-Kircanski J, Grujicic R, Toskovic O, Aleksic-Hil O, Pejovic-Milovancevic M. Epilepsy and interictal epileptiform activity in patients with autism spectrum disorders. *Epilepsy Behav.* 2019 Jan 2;92:45-52.
6. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Pathology* 1943:217-50

7. Die ‘Autistischen Psychopathen’ im Kindesalter,” *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 117 (1944):76-136.
8. King BH, Navot N, Bernier R, Webb SJ. Update on diagnostic classification in autism. *Curr Opin Psychiatry*. 2014;27(2):105-109. doi:10.1097/YCO.0000000000000040
9. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ* 2020;69(No.SS-4):1–12. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss6904a1>
10. Wang K, Gaitsch H, Poon H, Cox NJ, Rzhetsky A. Classification of common human diseases derived from shared genetic and environmental determinants. *Nat Genet*. 2017;49(9):1319-1325. doi:10.1038/ng.3931
11. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee SH, Ripke S, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet*. 2013;45(9):984-994. doi:10.1038/ng.2711
12. Sanders SJ, He X, Willsey AJ, et al. Insights into Autism Spectrum Disorder Genomic Architecture and Biology from 71 Risk Loci. *Neuron*. 2015;87(6):1215-1233. doi:10.1016/j.neuron.2015.09.016
13. Levy D, Ronemus M, Yamrom B, et al. Rare de novo and transmitted copy-number variation in autistic spectrum disorders. *Neuron*. 2011;70(5):886-897. doi:10.1016/j.neuron.2011.05.015
14. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*. 2007;316(5823):445-449. doi:10.1126/science.1138659
15. Anney R, Klei L, Pinto D, et al. Individual common variants exert weak effects on the risk for autism spectrum disorders. *Hum Mol Genet*. 2012;21(21):4781-4792. doi:10.1093/hmg/dds301
16. Grove J, Ripke S, Als TD, et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet*. 2019;51(3):431-444. doi:10.1038/s41588-019-0344-8

17. Miles JH. Autism spectrum disorders--a genetics review. *Genet Med.* 2011;13(4):278-294. doi:10.1097/GIM.0b013e3181ff67ba
18. Shen Y, Dies KA, Holm IA, et al. Clinical genetic testing for patients with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2010;125(4):e727-e735. doi:10.1542/peds.2009-1684
19. Malhotra D, Sebat J. CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell.* 2012;148(6):1223-1241. doi:10.1016/j.cell.2012.02.039
20. O'Roak BJ, Vives L, Girirajan S, et al. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature.* 2012;485(7397):246-250. Published 2012 Apr 4. doi:10.1038/nature10989
21. Auerbach BD, Osterweil EK, Bear MF. Mutations causing syndromic autism define an axis of synaptic pathophysiology. *Nature.* 2011;480(7375):63-68. Published 2011 Nov 23. doi:10.1038/nature10658
22. Willsey AJ, Fernandez TV, Yu D, et al. De Novo Coding Variants Are Strongly Associated with Tourette Disorder. *Neuron.* 2017;94(3):486-499.e9. doi:10.1016/j.neuron.2017.04.024
23. Gilman SR, Iossifov I, Levy D, Ronemus M, Wigler M, Vitkup D. Rare de novo variants associated with autism implicate a large functional network of genes involved in formation and function of synapses. *Neuron.* 2011;70(5):898-907. doi:10.1016/j.neuron.2011.05.021
24. Eagleson KL, Campbell DB, Thompson BL, Bergman MY, Levitt P. The autism risk genes MET and PLAUR differentially impact cortical development. *Autism Res.* 2011;4(1):68-83. doi:10.1002/aur.172
25. State MW, Šestan N. Neuroscience. The emerging biology of autism spectrum disorders. *Science.* 2012;337(6100):1301-1303. doi:10.1126/science.1224989
26. Devlin B, Scherer SW. Genetic architecture in autism spectrum disorder. *Curr Opin Genet Dev.* 2012;22(3):229-237. doi:10.1016/j.gde.2012.03.002

27. de la Torre-Ubieta L, Won H, Stein JL, Geschwind DH. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nat Med.* 2016;22(4):345-361. doi:10.1038/nm.4071
28. Sestan N, State MW. Lost in Translation: Traversing the Complex Path from Genomics to Therapeutics in Autism Spectrum Disorder. *Neuron.* 2018;100(2):406-423. doi:10.1016/j.neuron.2018.10.015
29. De Rubeis S, He X, Goldberg AP, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature.* 2014;515(7526):209-215. doi:10.1038/nature13772
30. Fuccillo MV. Striatal Circuits as a Common Node for Autism Pathophysiology. *Front Neurosci.* 2016;10:27. Published 2016 Feb 9. doi:10.3389/fnins.2016.00027
31. Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature.* 2004;429(6990):457-463. doi:10.1038/nature02625
32. Ladd-Acosta C, Hansen KD, Briem E, Fallin MD, Kaufmann WE, Feinberg AP. Common DNA methylation alterations in multiple brain regions in autism. *Mol. Psychiatry* 2014; 19: 862–871.
33. Feinberg JI, Bakulski KM, Jaffe AE et al. Paternal sperm DNA methylation associated with early signs of autism risk in an autism-enriched cohort. *Int. J. Epidemiol.* 2015; 44: 1199–1210.
34. Jacob S, Brune CW, Carter CS, Leventhal BL, Lord C, Cook EH Jr. Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism. *Neurosci Lett.* 2007;417(1):6-9. doi:10.1016/j.neulet.2007.02.001
35. Nguyen A, Rauch TA, Pfeifer GP, Hu VW. Global methylation profiling of lymphoblastoid cell lines reveals epigenetic contributions to autism spectrum disorders and a novel autism candidate gene, RORA, whose protein product is reduced in autistic brain. *FASEB. J.* 2010; 24:3036–3051.
36. Singh G, Singh V, Schneider JS. Post-translational histone modifications and their interaction with sex influence normal brain

development and elaboration of neuropsychiatric disorders. *Biochim. Biophys. Acta.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.10.016>

37. Minschew NJ, Williams DL. The new neurobiology of autism. *Arch.Neurol.* 2007; 64: 945–950.

38. Redcay E, Courchesne E. When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol. Psychiatry* 2005; 58: 1–9.

39. Schumann CM, Bloss CS, Barnes CC et al. Longitudinal MRI study of cortical development through early childhood in autism. *J. Neurosci.* 2010; 30: 4419–4427.

40. Duerden EG, Mak-Fan KM, Taylor MJ, Roberts SW. Regional differences in grey and white matter in children and adults with autism spectrum disorders: An activation likelihood estimate (ALE) meta-analysis. *Autism Res.* 2012; 5: 49–66.

41. Becker EBE, Stoodley CJ. Autism spectrum disorder and the cerebellum. *Int. Rev. Neurobiol.* 2013; 113: 1–34.

42. Traut N, Beggato A, Bourgeron T et al. Cerebellar volume in autism: Literature meta-analysis and analysis of the autism brain imaging data exchange cohort. *Biol. Psychiatry* 2018; 83: 579–588.

43. Pelphrey KA, Carter EJ. Brain mechanisms for social perception: Lessons from autism and typical development. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008;1145: 283–299.

44. Schultz W. Multiple reward signals in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.*2000; 1: 199–207.

45. Qiu T, Chang C, Li Y et al. Two years changes in the development of caudate nucleus are involved in restricted repetitive behaviors in 2–5-year-old children with autism spectrum disorder. *Dev. Cogn. Neu-rosci.* 2016; 19: 137–143.

46. Cauda F, Geda E, Sacco K et al. Grey matter abnormality in autism spectrum disorder: An activation likelihood estimation meta-analysis study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2011; 82: 1304–1313.

47. Herringshaw AJ, Ammons CJ, DeRamus TP, Kana RK. Hemispheric differences in language processing in autism spectrum disorders: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Autism Res.* 2016;9(10):1046-1057. doi:10.1002/aur.1599
48. Emerson RW, Adams C, Nishino T, et al. Functional neuroimaging of high-risk 6-month-old infants predicts a diagnosis of autism at 24 months of age. *Sci Transl Med.* 2017;9(393):eaag2882. doi:10.1126/scitranslmed.aag2882
49. He Y., Byrge L., Kennedy D. P. Nonreplication of functional connectivity differences in autism spectrum disorder across multiple sites and denoising strategies. *Human Brain Mapping.* 2020;
50. Di Martino A, Yan CG, Li Q, et al. The autism brain imaging data exchange: towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Mol Psychiatry.* 2014;19(6):659-667. doi:10.1038/mp.2013.78
51. Doyle-Thomas KA, Lee W, Foster NE, et al. Atypical functional brain connectivity during rest in autism spectrum disorders. *Ann Neurol.* 2015;77(5):866-876. doi:10.1002/ana.24391
52. Hull JV, Dokovna LB, Jacokes ZJ, Torgerson CM, Irimia A, Van Horn JD. Resting-State Functional Connectivity in Autism Spectrum Disorders: A Review [published correction appears in *Front Psychiatry.* 2018 Jun 22;9:268]. *Front Psychiatry.* 2017;7:205. Published 2017 Jan 4. doi:10.3389/fpsy.2016.00205
53. Levisohn PM. The autism-epilepsy connection. *Epilepsia.* 2007;48 Suppl 9:33-35. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01399.x
54. Cantor DS, Thatcher RW, Hrybyk M, Kaye H. Computerized EEG analyses of autistic children. *J Autism Dev Disord.* 1986;16(2):169-187. doi:10.1007/BF01531728
55. Tierney AL, Gabard-Durnam L, Vogel-Farley V, Tager-Flusberg H, Nelson CA. Developmental trajectories of resting EEG power: an endophenotype of autism spectrum disorder. *PLoS One.* 2012;7(6):e39127. doi:10.1371/journal.pone.0039127

56. Oberman LM, Hubbard EM, McCleery JP, Altschuler EL, Ramachandran VS, Pineda JA. EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005;24(2):190-198. doi:10.1016/j.cogbrainres.2005.01.014
57. Bernier R, Aaronson B, McPartland J. The role of imitation in the observed heterogeneity in EEG mu rhythm in autism and typical development. *Brain Cogn*. 2013;82(1):69-75. doi:10.1016/j.bandc.2013.02.008
58. Fan YT, Decety J, Yang CY, Liu JL, Cheng Y. Unbroken mirror neurons in autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010;51(9):981-988. doi:10.1111/j.1469-7610.2010.02269.x
59. Dumas G, Soussignan R, Hugueville L, Martinerie J, Nadel J. Revisiting mu suppression in autism spectrum disorder. *Brain Res*. 2014;1585:108-119. doi:10.1016/j.brainres.2014.08.035
60. Jones EJ, Gliga T, Bedford R, Charman T, Johnson MH. Developmental pathways to autism: a review of prospective studies of infants at risk. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;39(100):1-33. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.12.001
61. Jones EJ, Venema K, Earl R, et al. Reduced engagement with social stimuli in 6-month-old infants with later autism spectrum disorder: a longitudinal prospective study of infants at high familial risk. *J Neurodev Disord*. 2016;8:7. Published 2016 Mar 15. doi:10.1186/s11689-016-9139-8
62. Levin AR, Varcin KJ, O'Leary HM, Tager-Flusberg H, Nelson CA. EEG power at 3 months in infants at high familial risk for autism. *J Neurodev Disord*. 2017;9(1):34. Published 2017 Sep 13. doi:10.1186/s11689-017-9214-9
63. Rippon G, Brock J, Brown C, Boucher J. Disordered connectivity in the autistic brain: challenges for the "new psychophysiology". *Int J Psychophysiol*. 2007;63(2):164-172. doi:10.1016/j.ijpsycho.2006.03.012
64. Chauhan A, Chauhan V, Brown A. Autism: Oxidative stress inflammation and immune abnormalities. Boca Raton, FL: Taylor and Francis/CRC; 2010.

65. Wang X, Michaelis EK. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Front Aging Neurosci.* 2010;2:12. Published 2010 Mar 30. doi:10.3389/fnagi.2010.00012
66. Shulman RG, Rothman DL, Behar KL, Hyder F. Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging. *Trends Neurosci.* 2004;27(8):489-495. doi:10.1016/j.tins.2004.06.005
67. Song J, Park J, Oh Y, Lee JE. Glutathione suppresses cerebral infarct volume and cell death after ischemic injury: involvement of FOXO3 inactivation and Bcl2 expression. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:426069. doi:10.1155/2015/426069
68. Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurol Res.* 2017;39(1):73-82. doi:10.1080/01616412.2016.1251711
69. Erden-Inal M, Sunal E, Kanbak G. Age-related changes in the glutathione redox system. *Cell Biochem Funct.* 2002;20(1):61-66. doi:10.1002/cbf.937
70. Essa MM, Guillemin GJ, Waly MI, et al. Increased markers of oxidative stress in autistic children of the Sultanate of Oman. *Biol Trace Elem Res.* 2012;147(1-3):25-27. doi:10.1007/s12011-011-9280-x
71. Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I. Oxidative stress in autism: increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin--the antioxidant proteins. *Life Sci.* 2004;75(21):2539-2549. doi:10.1016/j.lfs.2004.04.038
72. Zoroglu SS, Armutcu F, Ozen S, et al. Increased oxidative stress and altered activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes in autism. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;254(3):143-147. doi:10.1007/s00406-004-0456-7
73. James SJ, Melnyk S, Jernigan S, et al. Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141B(8):947-956. doi:10.1002/ajmg.b.30366

74. Jain SK. In vivo externalization of phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine in the membrane bilayer and hypercoagulability by the lipid peroxidation of erythrocytes in rats. *J Clin Invest.* 1985; 76:281–286
75. James SJ, Rose S, Melnyk S, Jernigan S, Blossom S, Pavliv O, Gaylor DW. Cellular and mitochondrial glutathione redox imbalance in lymphoblastoid cells derived from children with autism. *FASEB J.* 2009; 23:2374–2383
76. Bowers K, Li Q, Bressler J, Avramopoulos D, Newschaffer C, Fallin MD. Glutathione pathway gene variation and risk of autism spectrum disorders. *J Neurodev Disord.* 2011; 3:132-143.
doi:10.1007/s11689-011-9077-4
77. Goin-Kochel RP, Porter AE, Peters SU, Shinawi M, Sahoo T, Beaudet AL. The MTHFR 677C→ T polymorphism and behaviors in children with autism: exploratory genotype-phenotype correlations. *Autism Res.* 2009; 2:98–108
78. Mandic-Maravic V, Mitkovic-Voncina M, Pljesa-Ercegovac M, et al. Autism Spectrum Disorders and Perinatal Complications-Is Oxidative Stress the Connection?. *Front Psychiatry.* 2019;10:675. Published 2019 Sep 25.
doi:10.3389/fpsyt.2019.00675
79. Pejovic-Milovancevic MM, Mandic-Maravic VD, Coric VM, Mitkovic-Voncina MM, Kostic MV, Savic-Radojevic AR, Ercegovac MD, Matic MG, Peljto AN, Lecic-Tosevski DR, Simic TP, Pljesa-Ercegovac MS. Glutathione S-Transferase Deletion Polymorphisms in Early-Onset Psychotic and Bipolar Disorders: A Case-Control Study. *Lab Med.* 2016 Aug;47(3):195-204. doi: 10.1093/labmed/lmw017.
80. Rossignol DA, Frye RE. Evidence linking oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation in the brain of individuals with autism. *Front Physiol.* 2014;5:150. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00150>
81. Siddiqui MF, Elwell C, Johnson MH. Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. *Autism Open Access.* 2016;6(5):1000190. doi:10.4172/2165-7890.1000190

- 82.. Rossignol DA, Frye RE. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2012;17(3):290-314. doi:10.1038/mp.2010.136
83. Nissenkorn A, Zeharia A, Lev D, et al. Neurologic presentations of mitochondrial disorders. *J Child Neurol*. 2000;15(1):44-48. doi:10.1177/088307380001500110
84. Deth, R. C. (2013). Autism: A Redox/Methylation Disorder. *Global Advances in Health and Medicine*, 68–73. doi:10.7453/gahmj.2013.087
85. James SJ, Melnyk S, Jernigan S, Hubanks A, Rose S, Gaylor DW. Abnormal transmethylation/transsulfuration metabolism and DNA hypomethylation among parents of children with autism [published correction appears in *J Autism Dev Disord*. 2008 Nov;38(10):1976. Jill James, S [corrected to James, S Jill]. *J Autism Dev Disord*. 2008;38(10):1966-1975. doi:10.1007/s10803-008-0591-5
86. James SJ, Melnyk S, Jernigan S, et al. Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006;141B(8):947-956. doi:10.1002/ajmg.b.30366
87. Palmieri, L., Papaleo, V., Porcelli, V. et al. Altered calcium homeostasis in autism-spectrum disorders: evidence from biochemical and genetic studies of the mitochondrial aspartate/glutamate carrier AGC1. *Mol Psychiatry* 15, 38–52 (2010). doi:10.1038/mp.2008.63
88. Patterson PH. Maternal infection and immune involvement in autism. *Trends Mol Med*. 2011;17(7):389-394. doi:10.1016/j.molmed.2011.03.001
89. Braunschweig D, Ashwood P, Krakowiak P, et al. Autism: maternally derived antibodies specific for fetal brain proteins. *Neurotoxicology*. 2008;29(2):226-231. doi:10.1016/j.neuro.2007.10.010
90. Braunschweig D, Krakowiak P, Duncanson P, et al. Autism-specific maternal autoantibodies recognize critical proteins in developing brain. *Transl Psychiatry*. 2013;3(7):e277. Published 2013 Jul 9. doi:10.1038/tp.2013.50 <https://doi.org/10.1038/tp.2013.50>

91. Kim JY, Son MJ, Son CY, et al. Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: an umbrella review of the evidence. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(7):590-600. doi:10.1016/S2215-0366(19)30181-6
92. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun*. 2011;25(1):40-45. doi:10.1016/j.bbi.2010.08.003
93. Li X, Chauhan A, Sheikh AM, et al. Elevated immune response in the brain of autistic patients. *J Neuroimmunol*. 2009;207(1-2):111-116. doi:10.1016/j.jneuroim.2008.12.002
94. Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, et al. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron*. 2012;74(4):691-705. doi:10.1016/j.neuron.2012.03.026
95. Giaume C, Kirchhoff F, Matute C, Reichenbach A, Verkhratsky A. Glia: the fulcrum of brain diseases. *Cell Death Differ*. 2007;14(7):1324-1335. doi:10.1038/sj.cdd.4402144
96. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism [published correction appears in *Ann Neurol*. 2005 Feb;57(2):304]. *Ann Neurol*. 2005;57(1):67-81. doi:10.1002/ana.20315
97. Morgan JT, Chana G, Pardo CA, et al. Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Biol Psychiatry*. 2010;68(4):368-376. doi:10.1016/j.biopsych.2010.05.024
98. Keil A, Daniels JL, Forssen U, et al. Parental autoimmune diseases associated with autism spectrum disorders in offspring. *Epidemiology*. 2010;21(6):805-808. doi:10.1097/EDE.0b013e3181f26e3f
99. Mostafa GA, Kitchener N. Serum anti-nuclear antibodies as a marker of autoimmunity in Egyptian autistic children. *Pediatr Neurol*. 2009;40(2):107-112. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2008.10.017

100. Rossignol DA, Frye RE. A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. *Mol Psychiatry*. 2012;17(4):389-401. doi:10.1038/mp.2011.165
101. Faa G, Manchia M, Pintus R, Gerosa C, Marcialis MA, Fanos V. Fetal programming of neuropsychiatric disorders. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2016;108(3):207-223. doi:10.1002/bdrc.21139
102. Korkmazer E, Solak N. Correlation between inflammatory markers and insulin resistance in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2015; 35: 142–45.
103. Jones KL, Van de Water J. Maternal autoantibody related autism: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry* 2019; 24: 252–65.
104. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics* 2012; 129: e1121–28.
105. Krakowiak P, Walker CK, Tancredi D, Hertz-Picciotto I, Van de Water J. Autism-specific maternal anti-fetal brain autoantibodies are associated with metabolic conditions. *Autism Res* 2017; 10: 89–98
106. Jones KL, Pride MC, Edmiston E, et al. Autism-specific maternal autoantibodies produce behavioral abnormalities in an endogenous antigen-driven mouse model of autism. *Mol Psychiatry* 2018; published online June 28. doi:10.1038/s41380-018-0126-1.
107. 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.
108. Gao Y, Yu Y, Xiao J, et al. Association of Grandparental and Parental Age at Childbirth With Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e202868. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.2868
109. Gentile S. Risks of neurobehavioral teratogenicity associated with prenatal exposure to valproate monotherapy: A systematic review with regulatory repercussions. *CNS Spectr*. 2014; 19: 305–315.

110. Harden CL. In utero valproate exposure and autism: Long suspected, finally proven. *Epilepsy Curr.* 2013; 13: 282–284.
111. Surén P, Roth C, Bresnahan M et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA* 2013; 309: 570–577.
112. Kobayashi T, Matsuyama T, Takeuchi M, Ito S. Autism spectrum disorder and prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Reprod. Toxicol.* 2016; 65:170–178.
113. Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar S, Sozmen K. Maternal SSRI discontinuation, use, psychiatric disorder and the risk of autism in children: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(12):2798-2806. doi:10.1111/bcp.13382
114. Morales DR, Slattery J, Evans S, Kurz X. Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: systematic review of observational studies and methodological considerations. *BMC Med.* 2018;16(1):6. Published 2018 Jan 15. doi:10.1186/s12916-017-0993-3
115. Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar S, Sozmen K. Prenatal selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Reprod. Toxicol.* 2016; 66: 31–43.
116. Frye RE, Vassall S, Kaur G, Lewis C, Karim M, Rossignol D. Emerging biomarkers in autism spectrum disorder: a systematic review. *Ann Transl Med.* 2019;7(23):792. doi:10.21037/atm.2019.11.53
117. Kaufman JA, Wright JM, Rice G, et al. Ambient ozone and fine particulate matter exposures and autism spectrum disorder in metropolitan Cincinnati, Ohio. *Environ Res* 2019;171:218-27. doi: 10.1016/j.envres.2019.01.013
118. Shelton JF, Hertz-Picciotto I. *Environ Health Perspect* 2012.
119. Jung Y, Lee AM, McKee SA, Picciotto MR. Maternal smoking and autism spectrum disorder: Meta-analysis with population smoking metrics as moderators. *Sci. Rep.* 2017; 7: 4315.

120. Durkin MS, Allerton L, Maenner MJ. Inter-pregnancy intervals and the risk of autism spectrum disorder: Results of a population-based study. *J. Autism. Dev. Disord.* 2015; 45: 2056–2066.
121. Schieve LA, Tian LH, Drews-Botsch C et al. Autism spectrum disorder and birth spacing: Findings from the Study to Explore Early Development (SEED). *Autism Res.* 2018; 11: 81–94.
122. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: A comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 2011; 128:344–355.
123. Liu L, Gao J, He X, Cai Y, Wang L, Fan X. Association between assisted reproductive technology and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: A meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017; 7:46207.
124. Lung F-W, Chiang T-L, Lin S-J, Lee M-C, Shu B-C. Assisted reproductive technology has no association with autism spectrum disorders: The Taiwan Birth Cohort Study. *Autism Int. J. Res. Pract.* 2018; 22:377–384.
125. Mulder EJ, Anderson GM, Kema IP, et al. Platelet serotonin levels in pervasive developmental disorders and mental retardation: diagnostic group differences, within-group distribution, and behavioral correlates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43(4):491-499. doi:10.1097/00004583-200404000-00016
126. Kazek B, Huzarska M, Grzybowska-Chlebowczyk U, et al. Platelet and intestinal 5-HT_{2A} receptor mRNA in autistic spectrum disorders - results of a pilot study [published correction appears in *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2010;70(4):468]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2010;70(2):232-238.
127. Michalon A, Sidorov M, Ballard TM, et al. Chronic pharmacological mGlu₅ inhibition corrects fragile X in adult mice. *Neuron.* 2012;74(1):49-56. doi:10.1016/j.neuron.2012.03.009
128. Işeri E, Güney E, Ceylan MF, et al. Increased serum levels of epidermal growth factor in children with autism. *J Autism Dev Disord.* 2011;41(2):237-241. doi:10.1007/s10803-010-1046-3

129. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ 3rd, et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics*. 2010;125 Suppl 1:S1-S18. doi:10.1542/peds.2009-1878C
130. Song Y, Liu C, Finegold SM. Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. *Appl Environ Microbiol*. 2004;70(11):6459-6465. doi:10.1128/AEM.70.11.6459-6465.2004
131. Yap IK, Angley M, Veselkov KA, Holmes E, Lindon JC, Nicholson JK. Urinary metabolic phenotyping differentiates children with autism from their unaffected siblings and age-matched controls. *J Proteome Res*. 2010;9(6):2996-3004. doi:10.1021/pr901188e
132. Baron-Cohen S. The extreme male brain theory of autism. *Trends Cogn Sci*. 2002;6(6):248-254. doi:10.1016/s1364-6613(02)01904-6
133. Knickmeyer RC, Baron-Cohen S. Fetal testosterone and sex differences in typical social development and in autism. *J Child Neurol*. 2006;21(10):825-845. doi:10.1177/08830738060210101601

THE NEUROBIOLOGICAL BASES AND RISK FACTORS FOR AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Abstract

Autism spectrum disorder (ASD) is highly and heterogeneous neurodevelopmental disorder. In this review are represented current evidence of the neurobiology of autism spectrum disorders and risk factors. Genetic studies find more proof of the significance of de novo mutations for ASD. There are many oxidative stress biomarkers in blood and brain, as well as mitochondrial dysfunction. Maternal antibodies impact have been recognized and immune dysregulation in ASD. With the use of new technology many structural and functional changes in brain was found. Epigenetical changes are showing the environmental influences. Environmental factors mostly include metabolic syndrome, age of parents, exposure to the toxins, inter-pregnancy interval, as well as maternal pharmacotherapy exposure. In some studies,

neonatal anemia, meconium aspiration, birth injury, maternal hemorrhage, fetal distress, low birthweight, low Apgar score have been recognized as a perinatal risk factors for ASD. Elevated serotonin levels, GABA/ glutamatergic imbalance, reduced levels of plasma growth factor, functional digestive symptoms, impaired urinary excretion of organic acids and fetal exposure to androgens are commonly seen in ASD. The results of the future multidisciplinary studies could contribute to understand etiology and neurobiology of the PSA, and they could be basis for the new interventions.

Key words: Autism spectrum disorders, neurobiology, risk factors.