

# Research Issues Involving the Biology of Autism

**S.M. Edelson\***,  
Autism Research Institute,  
San Diego, California, USA,  
*director@autism.com*

This article provides an overview and discussion on many of the major topics currently discussed in the autism research community. These topics include: prevalence, male-to-female ratio, diagnosis, genetics, environmental factors, neurology, medical comorbidities, sensory processing, and behavior. The article concludes with a discussion of future research in the field of autism.

**Keywords:** autism spectrum disorder, prevalence, male female ratio, diagnosis, medical comorbidities, sensory processing, behavior.

## Introduction

The term “autism” was first used in 1943 to describe a small group of children whose behaviors were noticeably different from the behaviors of those who were mentally retarded or schizophrenic (Kanner, 1943). A turning point in the field came in 1964, when Dr. Bernard Rimland argued convincingly that autism was not caused by emotionally neglectful parents – the prevailing theory at that time – but rather was a result of one or more underlying biological impairments involving genetics and neurology (Rimland, 1964). In this article, I will discuss numerous research issues involving the biology of autism.

to this time, the reported rate was approximately 1 in 2,000 children (or 4.5 in 10,000). More recently, the Centers for Disease Control and Prevention, a U.S. health agency, reported a rate of 1 in 59 children (Baio et al., 2018). The prevalence rate varies throughout the United States, with a high of 1 in 34 in the state of New Jersey and a low of 1 in 77 in the state of Arkansas.

A question often posed is: “Is there really an increase in autism, or is there a better awareness, resulting in more children diagnosed with autism?” Research is mixed regarding this important issue (Hoffman et al., 2017; Weintraub, 2011); however, one can argue that autism today is prevalent worldwide.

## Prevalence

The prevalence rate of autism began to increase in the late 1980s (McDonald & Paul, 2010). Prior

## Males and females

Another important issue is the relatively high number of males with autism spectrum

### For citation:

Edelson S.M. Research Issues Involving the Biology of Autism. *Autizm i narusheniya razvitiya = Autism & Developmental Disorders (Russia)*. 2019. Vol. 17. No 1 (62). Pp. 4–14. doi: 10.17759/autdd.2019170101

\* *Edelson, Stephen M.*, Ph.D. Executive Director, Autism Research Institute, San Diego, California, USA. E-mail: *director@autism.com*

### Affiliation:

Autism Research Institute, San Diego, CA, USA.

disorder (ASD). Historically, males outnumbered females at a rate of 3 to 1. Starting in the 1990s, the reported ratio increased to 4 or 5 males to 1 female (Fombonne, 2009). However, a recent meta analysis indicates a 3 to 1 male to female ratio (Loomes et al., 2017).

The male-to-female ratio is now under scrutiny after a survey conducted by The National Autistic Society in the United Kingdom (2015). Their findings indicated that females with autism are under-diagnosed. Frequently, females with ASD are more sociable than males with the disorder, and their characteristic autistic symptoms are subtler (Supekar & Menon 2015). In addition, some of the females' behaviors may be interpreted using more neurotypical labels, such as "anorexia" rather than "picky eater" and "obsessive-compulsive behavior" rather than "insistence on sameness." Eventually, a diagnostic criterion for autism will need to be established for females with ASD.

## Diagnosis

Researchers are focusing much of their effort on identifying biomarkers to objectively diagnose autism (Anderson, 2015; Ratajczak, 2011), but to date, there are no agreed-upon valid biomarkers. Currently, autism is diagnosed based on observable behaviors, and several popular diagnostic tools include the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS), the Autism Diagnostic Interview (ADI-R), and the Childhood Autism Rating Scale (CARS). However, recent research has questioned the validity of the ADI-R in diagnosing children and adults (Fusar-Poli et al., 2017; Havdahl et al., 2017).

## Genetics

Numerous studies have investigated the genetics of autism. For many years, researchers have examined specific genes with the goal of uncovering the *autism gene* or set of genes. Currently, 18% to 20% of those individuals di-

agnosed with autism have syndromic autism, i.e., known inheritable disorders. These include Angelman syndrome, Cornelia de Lange syndrome, Fragile X syndrome, Prader-Willi syndrome, Rett syndrome, Smith-Lemli-Opitz syndrome, and tuberous sclerosis complex (see Dykens & Lense, 2011). In a highly-publicized study, approximately 100 genes, all of which were thought to contribute to autism, were examined in 85 families with two or more children with ASD (Yuen et al., 2015). Interestingly, shared genetic mutations were found in only 31% of the siblings, whereas 69% carried different autism-associated mutations. This relatively low overlap in autism-associated genes indicates that the underlying genetics of autism are much more complex than initially believed.

More recent research has employed whole genome sequencing in order to identify specific genes associated with an increase in autism (Tychele et al., 2017; Yuen et al., 2017). Regarding implications for treatment, researchers using a nanoparticle technique were able to successfully disable a gene responsible for repetitive behaviors in a mouse model of Fragile X (Lee et al., 2018). *Such an approach to understanding and treating autism will likely lead to major breakthroughs in the field.*

There has also been limited research on the therapeutic effects of stem cells. In an open clinical trial, Dawson and colleagues (2017) evaluated the effects of giving infusions of umbilical cord blood to a group of 25 children with ASD between two and six years of age. They reported the therapy to be relatively safe. In addition, parent reports indicated improvements in social communication and common autistic symptoms.

## Environmental Factors

Over the years, researchers have suggested a relationship between viral exposure during pregnancy and an increased risk of autism. This relationship has been documented for congenital rubella, herpes simplex virus, measles, mumps, varicella, and cytomegalovirus (Kumar et al., 2014).

Some researchers have speculated that certain insults or toxins play a role in causing autism in a subset of individuals with the disorder (Landrigan et al., 2018; Williams & Casanova, 2010; Ye et al., 2017). For example, studies have documented proximity relationships between autism and major highways (Volk et al., 2011; von Ehrenstein, 2014) and open fields spread with pesticides (Shelton et al., 2014).

## Neurology

The neurology of autism has been of interest in the research community for over 50 years (Rimland, 1964; Bauman & Kemper, 1985). In general, the results have been mixed regarding specific structural abnormalities and biochemical imbalances (Casanova et al., 2013a; Casanova, 2014, 2015). Such inconsistencies are thought to be due to the use of different measurement techniques and/or the heterogeneity of the autism population (Casanova, 2014). However, there are several reliable findings including relatively large brain size early in life (Casanova, 2014; Vaccarino & Smith, 2009), fewer long-range neurons that connect different regions of the brain (Casanova et al., 2013b), and an abundance of short-range neurons in specific areas of the brain (Casanova et al., 2013b). Furthermore, impairment in structure and function of column-shaped neural bundles located in the cerebral cortex, called minicolumns, have been well-established and may lead to excessive stimulation in specific regions of the brain (Casanova et al., 2002; Casanova 2007; for review see Hutsler and Casanova, 2016).

## Medical Comorbidities

Widespread interest in medical comorbidities began in the mid-1990s, and over the past 20 years, studies have indicated that many if not most individuals on the autism spectrum suffer from one or more medical problems (Muskens et al., 2017).

Maternal immune activation, or MIA, is a very interesting area of study, with research revealing associations between maternal anti-brain autoantibodies and autism (Fox-Edmiston & Van de Water, 2015). The reason for MIA is not known at this time, but some researchers have suggested a genetic susceptibility to environmental factors (Bilbo et al., 2018). Another immune-related issue involves allergies, such as airborne (pollen), skin (eczema), and food allergies (Jyonouchi, 2010; Khakzad, 2012; Xu et al., 2018). In addition, Jyonouchi and colleagues have documented an inflammatory autism subtype and observed irritability, lethargy, and hyperactivity in the “flare” state (Jyonouchi et al., 2014).

Gastrointestinal (GI) problems are common among individuals with ASD and include constipation, diarrhea, gastroesophageal reflux (or GERD), bloating, and excessive gas (see Holingue et al., 2018 for a review). Researchers studying the microbiome have reported a lack of diversity in bacteria strains (Krajmalnik-Brown et al., 2015); an increase in harmful bacteria, such as *Clostridium* (Finegold et al., 2002); and a deficiency in certain digestive enzymes, such as lactase (Kushak et al., 2011). It is interesting to note that clinicians often suspect that GI problems are due to non-nutritious, self-restricted diets (Tharner et al., 2014). Insufficient water consumption has also been suggested as a reason for the high rate of constipation in individuals with ASD (Barnhill & Winter, 2016).

Other medical comorbidities often associated with autism include seizures (Frye et al., 2016), sleep problems (Katz et al., 2018) and severe headaches or migraines (Casanova, 2008).

## Sensory Processing

Many if not most individuals on the autism spectrum suffer from sensory processing problems. These may involve vision, audition, touch, taste, smell, vestibular input, and proprioception. Some individuals are very sensitive to sensory sensations, or hyper-responsive, whereas others are insensitive to sensations,

or hypo-responsive (Miller and Walsh, 2016). Unfortunately, published research on sensory processing in autism has been sparse.

Recently, researchers have studied the role of interoception in autism (Hatfield et al., 2017; Mahler, 2017). Interoception refers to the ability to attend to internal sensations, such as hunger, thirst, bladder fullness, discomfort, and pain. The anterior insula, which is responsible for interoception, has been shown to be dysfunctional in autism (DuBois et al., 2016). This finding is consistent with self-reports and controlled experiments on interoceptive processing in autism. This may account for the exaggerated reactions of many individuals with ASD to discomfort or pain due to medical problems, and the inability of others to detect such internal sensations (Edelson, 2016). In the case of the latter, we have often heard reports of individuals with autism showing no outward signs of pain from a ruptured appendix or a ruptured eardrum.

## Behavioral

Research on behavior modification, often referred to as Applied Behavior Analysis, has received a great deal of empirical support since the early 1960s. Thousands of studies have supported its validity and effectiveness, and research over the past 20 years has focused primarily on optimizing this behavior-based intervention. More recently, researchers in other areas, especially those studying medical comorbidities, have been

interested in understanding the relationship between specific medical problems and challenging behavior (see Edelson & Johnson, 2016). When medical issues underlie or contribute to behavior problems, the treatment of choice would involve a medical-behavioral intervention rather than treating only the behavior.

## Future Research

The majority of studies in the field of autism have focused on one aspect of autism—for instance, genetics, metabolism, immunology, GI function, or sensory processing—and researchers typically do not examine how these systems interact with one another. Funding agencies are urged to support multidisciplinary studies in order to obtain a clear picture of autism rather than relying on an incomplete mosaic.

Research is also needed to categorize autism into specific subgroups. Once this is accomplished, researchers can focus on examining homogeneous population samples. This will undoubtedly expedite the discovery of the underlying cause(s) of each subtype as well as help determine the most effective interventions for each group.

Although progress has been made over the past 75 years, there is still much to be learned about the underlying biology of autism. The more we discover about the roots of this disorder, the better we will be able to address the needs of individuals with ASD and the families who care for them. ■

## References / Литература

1. *Anderson G.M.* Autism biomarkers: challenges, pitfalls, and possibilities. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2015, vol. 45, pp. 1103–1113.
2. *Baio J., Wiggins L., Christensen D.L. et al.* Center for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years – Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. // *Surveillance Summaries*, 2018, vol. 67, pp. 1–23.
3. *Barnhill K.M., Winter H.L.* Autism, water, and constipation. *Autism Research Review International*, 2016, vol. 30, pp. 3–6.
4. *Bauman M.L., Kemper T.L.* Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future direction. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2005, vol. 23, pp. 183–187.
5. *Bilbo S.D., Block C.L., Bolton J.L. et al.* Beyond infection – maternal immune activation by environmental factors, microglial development, and relevance for autism spectrum disorders. *Experimental Neurology*, 2018, vol. 229, pp. 241–251.
6. *Casanova M.F.* The neuropathology of autism. *Brain Pathology*, 2007, vol. 17, pp. 422–433.

7. *Casanova M.F.* The minicolunopathy of autism: a link between migraine and gastrointestinal symptoms. *Medical Hypotheses*, 2008, vol. 701, pp. 73–80.
8. *Casanova M.F.* The neuropathology of autism. In *F. Volkmar, K. Pelphrey, R. Paul, S. Rogers* (eds.) *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*, 4th edition. New York: Wiley, 2014. Pp. 497–531.
9. *Casanova M.F.* The neuropathology of autism. In *S.H. Fatemi* (ed.) *The Molecular Basis of Autism*. New York: Springer Science, 2015. Pp. 153–171.
10. *Casanova M.F., El-Baz A.S., Kamat S.S. et al.* Focal cortical dysplasias in autism spectrum disorder. *Acta Neuropathologica Communications*. 2003, vol. 1, no. 67. doi:10.1186/2051-5960-1-67
11. *Casanova M.F., Pickett J.* The Neuropathology of Autism. In *M.F. Casanova, A. El-Baz, J.S. Suri* (eds.) *Imaging the Brain in Autism*. New York: Springer Science, 2003. Pp. 27–44.
12. *Dawson G., Sun J.M., Davlantis K.S. et al.* Autologous cord blood infusions are safe and feasible in young children with autism spectrum disorder: results of a single-center phase I open-label trial. *Stem Cells Translational Medicine*, 2017, vol. 6, pp. 1332–1339.
13. *DuBois D., Ameis S.H., Lai M.C., Casanova M.F., Desarkar P* // *International Journal of Neuroscience*. 2016. Vol. 52. P. 104–111.
14. *Dykens E.M., Lense M.* Intellectual disabilities and autism spectrum disorder: a cautionary note. In *D.G. Amaral, G. Dawson, D.H. Geschwind* (eds.) *Autism Spectrum Disorders*. —Oxford: Oxford University Press, 2011. Pp. 263–269.
15. *Edelson S.M.* Internal sensory stress and discomfort/pain. *Autism Research Review International*, 2016, vol. 30, pp. 3–7.
16. *Edelson S.M., Johnson J.B.* (eds.) *Understanding and treating self-injurious behavior in autism*. — London: Jessica Kingsley Press, 2016. 304 p.
17. *Finegold S.M., Molitoris D., Song Y. et al.* Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, vol. 35 (Supplement 1), pp. S6–S16.
18. *Fombonne E.* Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Research*, 2009, vol. 65, pp. 591–598.
19. *Fox-Edmiston E., Van de Water J.* Maternal anti-fetal brain IgG autoantibodies and autism spectrum disorder: current knowledge and its implication for potential therapies. *CNS Drugs*, 2015, vol. 29, pp. 715–724.
20. *Frye R.E., Casanova M.F., Fatemi S.H. et al.* Neuropathological mechanisms of seizures in autism spectrum disorder. *Frontiers in Neuroscience*, 2016, vol. 10. doi: 10.3389/fnins.2016.00192
21. *Fusar-Poli L., Brondino N., Rocchetti M. et al.* Diagnosing ASD in adults without ID: accuracy of the ADOS-2 and the ADI-R. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2017, vol. 47, pp. 3370–3379.
22. *Hatfield T.R., Brown R.F., Giummarra M.J., Lenggenhager B.* Autism spectrum disorder and interoception: abnormalities in global integration? *Autism: the international journal of research and practice*, 2017, pp. 1–11. doi: 10.1177/1362361317738392
23. *Havdahl K.A., Bishop S.L., Suren P. et al.* The influence of parental concern on the utility of autism diagnostic instruments. *Autism Research*, 2017, vol. 10, pp. 1672–1686.
24. *Hoffman K., Weisskopf M.G., Roberts A.L. et al.* Geographic patterns of autism spectrum disorder among children of participants in Nurses' Health Study II. *American Journal of Epidemiology*, 2017, vol. 186, pp. 834–842.
25. *Holingue C., Newill C., Lee L.C. et al.* Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a review of the literature on ascertainment and prevalence. *Autism Research*, 2018, vol. 11, pp. 24–36.
26. *Hutsler J.J., Casanova M.F.* Cortical construction in autism spectrum disorder: columns, connectivity and the subplate. *Neurology and Applied Neuropathology*, 2016, vol. 42, pp. 115–134.
27. *Jyonouchi H.* Autism spectrum disorders and allergy: observation from a pediatric allergy/immunology clinic. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2010, vol. 6, pp. 397–411.
28. *Jyonouchi H., Geng L., Davidow A.L.* Cytokine profiles by peripheral blood monocytes area associated with changes in behavioral symptoms following immune results in a subset of ASD subjects: an inflammatory subtype? *Journal of Neuroinflammation*, 2014, vol. 11, issue 187. doi:10.1186/s12974-014-0187-2
29. *Kanner L.* Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 1943, vol. 2, pp. 217–250.

30. Katz T., Shui A.M., Johnson C.R. et al. Modification of the children's sleep habits questionnaire for children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2018, vol. 48, pp. 2629–2641.
31. Khakzad M.R., Javanbakht M., Soltanifar A. et al. The evaluation of food allergy on behavior in autistic children. *Reports on Biochemistry and Molecular Biology*, 2012, vol. 1, pp. 37–42.
32. Krajmalnik-Brown R., Lozupone C., Kang D.W., Adams J.B. Gut bacteria in children with autism spectrum disorders: challenges and promise of studying how a complex community influences a complex disease. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2015, vol. 26. doi:10.3402/mehd.v26.26914
33. Kumar P., Malhotra S., Kaur N. et al. Correlation between viral infections and autism: an overview. *Dehli Psychiatry Journal*, 2014, vol. 17, pp. 401–412.
34. Kushak R.I., Lauwers G.Y., Winter H.S. et al. Intestinal disaccharidase activity in patients with autism: effect of age, gender, and intestinal inflammation. *Autism: the international journal of research and practice*, 2011, vol. 15, pp. 285–294.
35. Landrigan P.J., Fuller R., Hu H. et al. Pollution and global health —an agenda for prevention. *Environmental Health Perspective*, 2018, vol. 126, issue 8. doi:10.1289/EHP3141
36. Lee B., Lee K., Panda S. et al. Nanoparticle delivery of CRISPR into the brain rescues a mouse model of fragile X syndrome from exaggerated repetitive behaviours. *Nature Biomedical Engineering*, 2018, vol. 2, pp. 497–507.
37. Loomes R., Hull L., Locke W.P. et al. What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. *Journal of American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2017, vol. 56, pp. 466–474.
38. Mahler, K.J. Interoception: the eighth sensory system. —Lenexa: AAPC Publishing, 2017. 184 p.
39. McDonald M.E., Paul J.F. Timing of increased autistic disorder cumulative incidence. *Environmental Science & Technology*, 2010, vol. 15, pp. 2112–2118.
40. Miller L.J., Misher K. Sensory processing disorder and self-injurious behavior. In S.M. Edelson, J.B. Johnson (eds.) *Understanding and treating self-injurious behavior in autism*. London: Jessica Kingsley Press, 2016. Pp. 138–150.
41. Muskens J.B., Velders F.P., Staal W.G. Medical comorbidities in children and adolescents with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorders: a systematic review. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 2017, vol. 26, pp. 1093–1103.
42. Ratajczak H.V. Theoretical aspects of autism: biomarkers —a review. *Journal of Immunotoxicology*, 2011, vol. 8, pp. 80–94.
43. Rimland, B. *Infantile autism*. New York: Appleton-Century-Crofts, 1964.
44. Shelton J.F., Geraghty E.M., Tancredi D.J. et al. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environmental Health Perspectives*, 2014, vol. 122, issue 10, pp. 1103–1109. doi:10.1289/ehp.1307044
45. Supekar K., Menon V. Sex differences in structural organization of motor systems and their dissociable links with repetitive/restricted behaviors in children with autism. *Molecular Autism*, 2015, vol. 6, no. 50. doi:/10.1186/s13229-015-0042-z
46. Tharner A., Jansen P.W., Kiefte-de Jong J.C. et al. Bidirectional associations between fussy eating and functional constipation in preschool children. *The Journal of Pediatrics*, 2014, vol. 166, pp. 91–96.
47. Tychele N., Turner B.P., Coe D.E. et al. Genomic Patterns of De Novo Mutation in Simplex Autism. *Cell*, 2017, vol. 171, issue 3, pp. 710–722. doi:10.1016/j.cell.2017.08.047
48. Vaccarino F.M., Smith K.M. Increased brain size in autism — what it will take to solve a mystery. *Biological Psychiatry*, 2009, vol. 66, pp. 313–315.
49. Volk H.E., Hertz-Picciotto I., Delwiche L. et al. Residential proximity to freeways and autism in the CHARGE study. *Environmental Health Perspectives*, 2011, vol. 119, pp. 873–877.
50. Von Ehrenstein O.S., Aralis H., Cockburn M. et al. In utero exposure to toxic air pollutants and risk of childhood autism. *Epidemiology*, 2014, vol. 25, pp. 851–858.
51. Weintraub K. The prevalence puzzle: autism counts. *Nature*, 2011, vol. 479, pp. 22–24.
52. Williams E.L., Casanova M.F. Potential teratogenic effects of ultrasound on corticogenesis: implications for autism. *Medical Hypotheses*, 2010, vol. 75, pp. 53–58.

53. Xu G., Snetselaar L.G., Jim J. et al. Association of food allergy and other allergic conditions with autism spectrum disorder in children. *JAMA Network Open*, 2018, vol. 1, no. 2. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.0279
54. Ye B.S., Leung A.O.W., Wong M.H. The association of environmental toxicants and autism spectrum disorders in autism. *Environmental Pollution*, 2017, vol. 227, pp. 234–242.
55. Yuen R.K., Merico D., Bookman M. et al. Whole genome sequencing resource identifies 18 new candidate genes for autism spectrum disorder. *Nature Neuroscience*, 2017, vol. 20, pp. 602–611.
56. Yuen R.K., Thiruvanhindrapuram B., Merico D. et al. Whole-genome sequencing of quartet families with autism spectrum disorder. *Nature Medicine*, 2015, vol. 21, pp. 185–191.

## Научные вопросы, связанные с биологией аутизма

С.М. Эдельсон\*,  
Институт исследования аутизма  
Сан-Диего, Калифорния, США,  
director@autism.com

В статье представлен обзор основных тем, обсуждаемых в настоящее время в сообществе исследователей аутизма: распространенность, соотношение мужчин и женщин, диагностика, генетические и факторы окружающей среды, неврология, медицинские и сопутствующие патологии, обработка сенсорной информации и поведение. Статья завершается обсуждением перспектив исследований в области аутизма.

**Ключевые слова:** расстройства аутистического спектра, распространенность, диагностика, медицинские сопутствующие патологии, обработка сенсорной информации, поведение.

### Введение

Термин «аутизм» впервые был использован в 1943 году для описания небольшой группы детей, поведение которых заметно отличалось от поведения умственно отсталых детей или детей с шизофренией [29]. Поворотный момент в этой области наступил в 1964 году, когда доктор Бернанд Римланд (Bernard Rimland) доказал, что причиной аутизма являются не эмоционально холодные родители — преобладающая в то время теория,

— а одно или несколько биологических нарушений, обусловленных генетическими и неврологическими причинами [43]. В данной статье будут рассмотрены многочисленные вопросы, связанные с биологией аутизма.

### Распространенность

Распространенность аутизма начала увеличиваться в конце 1980-х годов [39]. До этого приводимый показатель состав-

#### Для цитаты:

Эдельсон С.М. Научные вопросы, связанные с биологией аутизма // Аутизм и нарушения развития. 2019. Т. 17. № 1 (62). С. 4–14. doi: 10.17759/autdd.2019170101

\* Эдельсон Стивен М. (Edelson Stephen M.), доктор наук, исполнительный директор, Институт исследования аутизма, Сан-Диего, Калифорния, США, E-mail: director@autism.com

#### Аффилиация:

Autism Research Institute, San Diego, CA, USA.

лял примерно 1 на 2000 детей (или 4,5 на 10000). Ближе к настоящему времени центры по контролю и профилактике заболеваний Агентства здравоохранения США сообщали о частоте 1 на 59 детей [2]. Коэффициент распространенности по Соединенным Штатам варьируется от 1 на 34 в штате Нью-Джерси до 1 на 77 в штате Арканзас.

Часто возникает вопрос: «Действительно ли наблюдается рост аутизма, или есть лучшая информированность, приводящая к выявлению большего числа детей с диагнозом аутизма?». Исследования по этому важному вопросу неоднозначны [24; 51], однако можно утверждать, что аутизм сегодня распространен во всем мире.

### Соотношение мужчин и женщин с аутизмом

Другим важным вопросом является относительно большое число мальчиков и мужчин с расстройствами аутистического спектра (РАС). Исторически, соотношение мужчин и женщин среди людей с аутизмом составляло 3 к 1. Начиная с 1990-х годов, оно увеличилось до 4 или 5 мужчин на 1 женщину [18]. Однако недавний мета-анализ показал, что соотношение мужчин и женщин среди людей с аутизмом остается 3 к 1 [37].

В настоящее время этот показатель тщательно изучается после статистического обследования, проведенного Национальным Обществом аутизма в Соединенном Королевстве Великобритания. Их исследования показали, что результаты диагностики аутизма у женщин занижены. Часто женщины с РАС более общительны, чем мужчины с этим расстройством, а характерные аутистические симптомы у них труднее заметить [45]. Кроме того, некоторые типы поведения женщин могут быть интерпретированы с использованием неврологических терминов, таких как «анорексия», а не «избирательность в пище» и «обсессивно-компульсивное поведение», а не «настойчивое

стремление к однообразию». В конце концов, диагностический критерий аутизма должен быть установлен и для женщин с РАС.

### Диагностика

Исследователи сосредоточили большую часть своих усилий на выявлении биомаркеров для объективной диагностики аутизма [1; 42], но на сегодняшний день однозначных и обоснованных критериев не существует. В настоящее время аутизм диагностируется с помощью наблюдения за поведением, и среди популярных диагностических инструментов можно выделить Шкалу наблюдения для диагностики расстройств аутистического спектра (ADOS), Интервью для диагностики аутизма (ADI-R) и Шкалу рейтинга аутизма у детей (CARS). Однако недавние исследования поставили под сомнение обоснованность ADI-R для диагностики детей и взрослых [21; 23].

### Генетика

Многочисленные исследования были посвящены генетике аутизма. В течение многих лет исследователи изучали конкретные гены с целью выявления *гена аутизма* или набора генов. В настоящее время от 18% до 20% лиц с диагнозом аутизм имеют синдромальный аутизм, т. е. известные наследуемые расстройства. К ним относятся: синдром Ангельмана (Angelman), синдром Корнелии де Ланге (Cornelia de Lange), синдром ломкой хромосомы X, синдром Прадера-Вилли (Prader-Willi), синдром Ретта, синдром Смита-Лемли-Опица (Smith-Lemli-Opitz) и комплекс туберозного склероза (tuberous sclerosis complex) [14]. В широко разрекламированном исследовании у 85 семей с двумя или более детьми с РАС было изучено около 100 генов, все из которых, как считалось, обуславливали аутизм [56]. Интересно,



что только у 31% братьев и сестер были обнаружены одинаковые генетические мутации, в то время как у 69% имелись различные мутации, связанные с аутизмом. Это относительно низкое пересечение по генам, связанным с аутизмом, указывает на то, что генетические нарушения, лежащие в основе аутизма, намного сложнее, чем считалось первоначально.

В более поздних исследованиях проводилось секвенирование всего генома для выявления специфических генов, связанных с ростом аутизма [47; 55]. Что касается лечения аутизма, с помощью технологии наночастиц исследователям удалось успешно отключить ген, отвечающий за повторяющееся поведение в мышинной модели ломкой X-хромосомы [36]. *Такой подход к пониманию и лечению аутизма приведет к существенному прогрессу в этой области.*

Кроме того, было проведено ограниченное количество исследований терапевтического эффекта стволовых клеток. В открытом клиническом исследовании Доусон (Dawson) и его коллеги [12] оценили эффекты введения пуповинной крови группе из 25 детей с РАС в возрасте от двух до шести лет. Они сообщили, что эта терапия относительно безопасна. Кроме того, отчеты родителей указывают на улучшение социального поведения и облегчение общих аутистических симптомов.

### **Факторы окружающей среды**

На протяжении многих лет ученые считали, что существует взаимосвязь между перенесенными во время беременности вирусными инфекциями и повышенным риском аутизма. Эта связь обнаружена для врожденной краснухи, вируса простого герпеса, кори, паротита, ветряной оспы и цитомегаловируса [33].

Некоторые исследователи предполагали, что причиной возникновения аутизма могли стать определенные травмы или токсины [35; 52; 54]. Например, в не-

которых исследованиях обнаружен высокий риск аутизма у людей, проживающих рядом с крупными автомагистралями [49; 50] и полями, обработанными пестицидами [44].

### **Неврология**

Неврология аутизма представляет интерес для научного сообщества вот уже более 50 лет [4; 43]. В целом результаты, касающиеся специфических структурных аномалий и биохимического дисбаланса, неоднозначны [8; 9; 11]. Считается, что это обусловлено использованием различных методов измерения и/или неоднородностью исследуемой популяции [8]. Однако, достоверно показано, что для детей с аутизмом характерен относительно большой размер мозга в раннем возрасте [8; 48], меньшее количество нейронов с длинными аксонами, которые соединяют различные области мозга [10], и обилие нейронов с короткими аксонами в определенных областях мозга [10]. Кроме того, однозначно установлено нарушение структуры и функции столбчатых нервных пучков, расположенных в коре головного мозга, называемых миниколонками кортекса, что может привести к чрезмерной стимуляции определенных областей мозга [6; 26].

### **Медицинские и сопутствующие патологии**

Широкий интерес к коморбидным аутизму заболеваниям появился в середине 1990-х годов, и за последние 20 лет исследования показали, что многие, если не большинство людей с РАС, имеют одну или несколько медицинских проблем [41].

Материнская иммунная активация, или МИА, представляет большой интерес для исследований, при этом выявлена взаимосвязь между аутоантителами материнского организма к мозгу плода и аутизмом [19]. Причина МИА в настоящее время неизвестна, но некоторые исследователи пред-

положили генетическую восприимчивость к факторам окружающей среды [5]. Другая проблема, связанная с иммунитетом, включает аллергии, такие как, например, от пыльцы (поллиноз), кожные (экзема) и пищевые аллергии [27; 31; 53]. Кроме того, Дзёноути (Juoouchi) с соавторами выделили подтип аутизма с повышением маркеров воспаления и сопутствующей раздражительностью, вялостью и гиперактивностью. [28].

Желудочно-кишечные (ЖКТ) проблемы распространены среди лиц с РАС и включают запор, диарею, гастроэзофагальную рефлюксную болезнь (или ГЭРБ), вздутие живота и избыточное газообразование [25]. Исследователи, изучающие кишечную флору, сообщили об отсутствии разнообразия штаммов бактерий [32]; увеличении вредных бактерий, таких как клостридии [17]; и дефиците некоторых пищеварительных ферментов, таких как лактаза [34]. Интересно отметить, что клиницисты часто подозревают, что проблемы ЖКТ обусловлены непитательными ограничивающими диетами [46]. Недостаточное потребление воды также было предложено в качестве причины высокой частоты запоров у лиц с РАС [3].

Другие сопутствующие медицинские патологии, часто связанные с аутизмом, включают эпилептические приступы [20], проблемы со сном [30] и сильные головные боли или мигрени [7].

### **Обработка сенсорной информации**

У многих, если не у большинства людей с РАС, нарушена обработка сенсорной информации. Это могут быть проблемы со зрением, слухом, осязанием, вкусом, обонянием, вестибулярным аппаратом и с проприоцепцией. Некоторые люди очень чувствительны к сенсорным ощущениям или гиперчувствительны, в то время как другие не чувствительны к ощущениям, или гипочувствительны [40]. К сожалению, опубликованные исследования по обра-

ботке сенсорной информации при аутизме крайне редки.

В последнее время исследователи изучают роль интерорецепции в аутизме [22; 38]. Интерорецепция определяет способность уделять внимание внутренним ощущениям, таким как голод, жажда, наполненность мочевого пузыря, дискомфорт и боль. Было показано, что у аутистов нарушено функционирование передней инсулы (островковой доли головного мозга), которая отвечает за интерорецепцию [13]. Это согласуется с самоотчетами и контролируемыми экспериментами по интерорецептивной обработке при аутизме. И может объяснить избыточные реакции многих людей с РАС на дискомфорт или боль из-за соматических проблем, а также неспособность других обнаружить такие внутренние ощущения [15]. В последнем случае мы часто слышали о людях с аутизмом, у которых не было внешних признаков боли из-за разрыва аппендикса или барабанной перепонки.

### **Поведенческие особенности**

Исследования изменения поведения, часто называемые прикладной анализ поведения, получили большую эмпирическую поддержку с начала 1960-х годов. Тысячи работ подтвердили его обоснованность и эффективность, и за последние 20 лет ученые были сосредоточены главным образом на оптимизации этого воздействия, основанного на изменении поведения. В последнее время исследователи в других областях, особенно те, которые изучают коморбидные медицинские патологии, хотели бы лучше понять взаимосвязь между конкретными медицинскими проблемами и отклоняющимся поведением [16]. Когда медицинские проблемы лежат в основе или являются причиной поведенческих проблем, предпочтительное лечение должно включать медико-поведенческое воздействие, а не только изменение поведения.

## Перспективные исследования

Большинство исследований в области аутизма сосредоточены на одном аспекте аутизма — например, генетике, метаболизме, иммунологии, функции ЖКТ или обработке сенсорной информации, — и исследователи обычно не изучают взаимодействие этих систем друг с другом. Финансирующим учреждениям настоятельно рекомендуется поддерживать междисциплинарные исследования с тем, чтобы получить четкую картину аутизма, а не полагаться на неполную, мозаичную, картину.

Необходимы также работы по классификации аутизма по конкретным под-

группам. После этого исследователи могут сосредоточиться на изучении однородных популяционных выборок. Это, несомненно, ускорит обнаружение основных причин, вызывающих РАС в каждой подгруппе, а также поможет определить наиболее эффективные воздействия для каждой.

Несмотря на то, что за последние 75 лет достигнут прогресс, многое еще предстоит узнать о лежащих в основе аутизма биологических нарушениях. Чем больше мы узнаем о причинах этого расстройства, тем лучше мы сможем удовлетворить потребности людей с РАС и семей, которые заботятся о них. ■