

Sağlıklı Bireylerde ve Otizmde Otistik Belirtilerin Sürekliliği*

Continuity Among Autistic Traits in Healthy People and Autism

Simge Aykan¹, Canan Kalaycıoğlu²

¹ Ankara Üniversitesi Disiplinlerarası Sınır Bilimleri Anabilim Dalı

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

* Bu makale "Otistik Özellikler Gösteren Sağlıklı Bireylerde Görsel ve İşitsel Uyarıların Elektroensefalografi Yöntemi ile İncelenmesi ve Aday Tek Nükleotit Polimorfizmleri ile İlişkisinin Belirlenmesi" başlıklı tezden üretilmiştir.

Otizm spektrum bozuklukları (OSB) toplumsal etkileşimde ve iletişimde bozulma, buna ek olarak yineleyici hareketlerle karakterize, nörogelişimsel bir bozukluktur. Fenotipine birçok etiyoloji katkıda bulunmakta, farklı tür ve düzeylerde semptomlar gözlenmektedir. Semptomları ve etiyolojisindeki bu çeşitlilik nedeniyle günümüzde "spektrum bozukluğu" olarak adlandırılmaktadır. Spektrum özelliğinin sadece tanı alan bireyler arasında değil toplumda da süreklilik gösterdiği ve etiyolojik olarak ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Otizm spektrum bozukluğuna ilişkin görüşlerden biri, sosyal adaptasyon ve iletişim becerisinin toplumda normal dağılım gösterdiği ve negatif uçta kalan bireylerin toplumun sosyal beklentisine uyum sağlayamadıklarıdır. Uçta yer alan, uyum sağlayamayan bu kişiler OSB grubunu oluşturmaktadır. Bu görüşle uyumlu olarak son yıllarda sağlıklı popülasyonda otistik özellikleri inceleyen çalışmalar artmaktadır. Çalışmalar ilk olarak OSB'li kişilerin etkilenmemiş aile bireylerine odaklanmıştır ve karşılıklı sosyal iletişimde anlamlı düzeyde yetersizlik olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda OSB'nin kalıtımı yüksek bir bozukluk olması nedeni ile ilişkili kimi genler sağlıklı popülasyonda incelenmiş, çeşitli özellikler ile ilişkili bulunmuştur. Otistik özellik gösteren sağlıklı bireylerde davranış ve genetik özelliklerinin yanında nörofizyolojik farklılıklar da bildirilmiştir. Tüm bu sonuçlara bakarak otistik özellikli sağlıklı bireylerde, OSB'lilerde gözlenen yapısal ve fonksiyonel değişikliklere benzer değişiklikler olduğu görülmektedir. Sağlıklı bireyler ile OSB'li bireyler arasındaki fizyolojik süreklilik dikkate alındığında OSB'nin toplumda sosyal adaptasyon ve iletişim becerisine göre oluşan normal dağılımın uçta kalan kişilerinden oluştuğu görüşü destek kazanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: **Otizm, Otistik Özellikler, Genetik, Nörofizyoloji**

Autism spectrum disorders (ASD) are neurodevelopmental disorders characterized by repetitive movements and deficits in social communication. There are various etiological factors that contribute to the phenotype and wide range of symptoms and symptom severity is observed. Due to this diversity of symptoms and etiologies, today it is called "spectrum disorder". It is suggested that spectrum feature is not only observed in patients but also among the general population and has a continuity with etiological relevance. One argument for that ASD is that social adaptation and communication skills have a normal distribution among the population and that individuals at the negative end cannot adapt to the needs of population. Therefore, individuals at the end of this spectrum constitute the ASD group. Consistent with this view, studies examining autistic traits in healthy population have been increasing in recent years. Studies have focused first on unaffected family members of individuals with ASD and showed a significant deficiency in reciprocal social communication. At the same time, as ASD has high heritability, some of related genes are investigated in healthy population and found to be associated with some characteristics. In addition to differences in behavioral and genetic characteristics that have been reported in healthy subjects with autistic traits, neurophysiological differences are also found. By looking at these results, the structural and functional changes observed in healthy people with autistic traits are similar to ASD individuals. As a result, considering physiological continuity between individuals with autistic traits and ASD, the argument of ASD being the negative end of normal distribution of social and communicative skills gains support.

Key Words: **Autism, Autistic Traits, Genetics, Neurophysiology**

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) yaygınlığı, morbiditesi ve topluma etkisi açısından önemli bozukluklardan birisidir. Otizm spektrum bozukluğu toplumsal etkileşimde ve iletişimde bozulma, buna ek olarak yineleyici hareketlerle karakterizedir. Çocukluk çağı başlangıçlı, ömür boyu süren nörogelişimsel bir bozukluktur. Prevelansı %1 dolayındadır ve toplumda görülme sıklığı giderek artmaktadır (1). Türkiye'deki otizmlili birey sayısının 500.000 civarında olduğu düşünülmektedir (2).

Otizm spektrum bozukluğu fenotipine katkısı olan birçok etiyoloji bilinmekle beraber nedeni tam olarak belirlenmemiştir. Otistik davranışların gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin birlikte rol aldığı düşünülmektedir (3). Etiyolojiye çok çeşitli katkıların olması nedeni ile dil gelişimi, bilişsel yetenek, epilepsi varlığı gibi özellikleri de içeren çok sayıda fenotipik varyasyon görülmektedir (4). Otizm, semptomları ve etiyolojisindeki bu çeşitlilik nedeniyle günümüzde "spektrum bozukluğu" olarak adlandırılmaktadır. Bozukluk,

Geliş Tarihi : 27.10.2016 • Kabul Tarihi: 28.11.2017

İletişim

Dr.Simge Aykan

E-posta: saykan@ankara.edu.tr

Tel: 0 312 595 80 64

Faks:0312 310 63 70

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası Fizyoloji AD

Sihhiye/ Ankara

2013 yılında yayınlanan DSM-5 Tanı Ölçütleri Kitabı'nda "Otizm Spektrum Bozuklukları" adı altında tek bir kategoride toplanmıştır (1).

Otizm hastalığının spektrum özelliğinin sadece tanı alan bireyler arasında değil toplumda da süreklilik gösterdiği ve etiyolojik olarak ilişkili olduğu öne sürülmektedir (5, 6). Popülasyon çalışmalarında toplum içerisinde birçok kişinin sosyal iletişimde, kendisini ve diğerlerini algılamada sorunlar gibi eşik altı otizm benzeri özellikler sergilediği gösterilmiştir (7-9). OSB'nin, sosyal adaptasyon ve iletişim becerisine göre oluşan normal dağılımda en alt uçta bulunan kişilerde, toplumun sosyal beklentilerine uyum sağlayamadıkları için ortaya çıkan durum olarak adlandırılabilir (7, 10, 11). Bu görüşe göre klinik tanı almayan fakat eşik altı otizm özellikleri gösteren kişilerin toplumda var olması beklenir.

Otizm spektrum bozukluğunun toplumda süreklilik gösterdiği görüşünü destekleyen çeşitli kanıtlar bulunmaktadır. Otistik özellikler ilk olarak OSB'li bireylerin ailelerinde gözlemlenmiştir ve "geniş otizm fenotipi" olarak adlandırılmıştır (12). Aile çalışmalarında OSB'li bireylerin akrabalarında klinik tanı düzeyinin altında kalacak şekilde bilişsel ve davranışsal OSB benzerlikleri görülmektedir (13-15). Çalışmalar OSB'li bireylerin ebeveyn ve kardeşlerinin sosyal amaçlar için dili kullanırken kontrollere göre anlamlı düzeyde zorluk yaşadığını göstermektedir (15, 16). Genişletilmiş otizm fenotipinin ölçülmesi için kullanılan otizm spektrum anketinin OSB'li çocukların ebeveynlerine uygulandığı iki çalışmada hem klinik hem de klinik olmayan gruplar ile karşılaştırıldığında bu kişilerin iletişim alt ölçeğinde anlamlı olarak daha fazla zorluk yaşadıkları ortaya konmuştur (17, 18). Otizm spektrum bozukluğunda sıklıkla görülen dil gelişimi bozukluklarının devamı olarak kardeşlerde dil gelişiminde gecikme Chuthapisith ve ark. (19) tarafından %22, Constantino ve ark. (20)'nin çalışmasında %20 olarak gösterilmiştir. Yine OSB'de görülen kendi duygularını tanımlama, tarifleme ve işlemdeki

zorluğun, geniş otizm fenotipinin önemli bir özelliği olabileceği önerilmiştir (21). Sosyal etkileşim/iletişim yetersizliklerinin göstergesi olarak OSB'li bireylerin ebeveynlerinin daha az sayıda ve yakınlıkta arkadaşlarının olduğu, daha az sosyal aktiviteyi tercih ettikleri çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (15, 22). Genel olarak bakıldığında çalışmalar OSB'li bireylerin akrabalarında karşılıklı sosyal iletişimde anlamlı düzeyde yetersizlik olduğunu göstermektedir.

Otizm spektrum bozukluğu kalıtımı yüksek bir bozukluktur ve bu nedenle otistik özellikler gösteren bireylerde OSB'li bireylere benzer genetik değişiklikler olması beklenebilir. Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerin her 4 kardeşinden biri bozukluktan etkilenmektedir ve bu toplumda gözlenen sıklığın 25 katıdır (20, 23). İkiz çalışmaları ile toplumda eşik altı otistik özellikler incelenmiş ve bu eşik altı özelliklerin kalıtsallığı %36 ila %87 arasında bulunmuştur (24). Otistik özelliklerin kalıtımına örnek olarak OSB için yüksek risk lokuslarından biri olan 5p14.1 lokusu verilebilir. Bu lokustaki değişikliklerin sağlıklı bireylerde normal sosyal iletişimin varyasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Diğer bir OSB risk geni olan *CNTNAP2*'nin normal popülasyonda da dil gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26). *CNTNAP2* geninin aynı zamanda risk alelini taşıyan sağlıklı bireyler OSB'li kişilere benzer beyin konnektivite özellikleri göstermektedir (27). Jones ve ark. (28) OSB ile birlikte gösteren *MACROD2* genine ait rs4141463 SNP'nin otizm spektrum anketi iletişim alt puanı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bunlara ek olarak, gebelikte baba yaşı, çok düşük doğum ağırlığı gibi OSB için risk olarak kabul edilen etkenlerin otistik özellikler için de risk faktörü olduğu gösterilmiştir (29, 30).

Otistik özellik gösteren sağlıklı bireylerde davranış ve genetik özelliklerinin yanında nörofizyolojik farklılıklar da bildirilmiştir (31-34). Bu kişilerde yapılan nörofizyoloji çalışmalarında otistik özellikleri düşük olan bireylere göre anlamlı

farklılıklar bulunmuştur. Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerin ebeveynlerinde yapılan ilk elektrofizyoloji çalışmasında yüzlere ve nesnelere karşı oluşan N170 yanıtı incelenmiş ve sağ temporal alanda azalmış yanıt gösterilmiştir (35). Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerin etkilenmemiş kardeşlerinde yapılan bir çalışmada, görsel uyaranlarda hareket işlememesinde yetersizlik gözlemlenmiştir (36). Rojas ve ark. (37) magnetoensefalografi ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında geçici ve sabit fazda işitsel uyaranlar ile OSB'li bireylerin ebeveynlerinde uyarılmış potansiyelleri incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda gama frekansındaki sabit faz uyarana yanıtlarda grup farkı elde edilmiştir. Ayrıca toplam gama bantı gücü, OSB'li bireylerin ailelerinde düşük olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada otizm spektrum anketi uygulanmış ve MEG ölçümleri ile anket arasında korelasyon tespit edilmiştir (37). Diğer bir çalışmada duyu yüklü seslerin ayrımı testinde otistik özellikli bireylerde uyumsuzluk negatifliği oluşmadığı gösterilmiştir (38). Sağlıklı popülasyonda delta ve teta bantında bağlantısallığın azalması ile otistik özelliklerin arttığı gösterilmiştir (39). Dickinson ve ark. (40) otistik özellikleri yüksek olan kişilerin görsel uyaran ile indüklenmiş gama tepe frekanslarının yüksek olduğunu ve oryantasyona bağlı görsel ayırt etmede daha başarılı olduklarını göstermiştir.

Otistik özelliklerin sağlıklı popülasyonda görülmesini yani süreklilik içinde olmasını bozukluğun kalıtım özellikleri de desteklemektedir. OSB'de kalıtımının yüksek olduğu ve kalıtım şeklinin çoklu gen kalıtımına uygun olduğu artık günümüzde kabul edilmektedir (41). Yapılan çalışmalar 200 ila 1000 arasında aday gene işaret etmektedir (42). Çalışmalarda tek nükleotid polimorfizmi gibi sık görülen varyasyonların OSB yakınlığında rol oynadığı, fakat tek başlarına değerlendirildiğinde küçük etkilere sahip olduğu sonucuna varılmıştır (43). Bu durumda kimi bireylerde tanı düzeyine ulaştırmayan, fakat fonksiyonu kısmen değiştiren tek nükleotid değişikliği birikimlerinin olması beklenebilir. Otistik özellikli bireylerde gözlenen OSB'lilere benzer

kısmi değişikliklerin biyolojik temellerine böylece açıklama getirilebilir.

Sonuç

Sosyal adaptasyon ve iletişim becerisinin toplumda normal dağılım gösterdiği ve uça kalan, toplumun sosyal beklentisine uyum sağlayamayan bireylerin

OSB grubunu oluşturduğu görüşü, yukarıda örneklenen çalışma sonuçlarıyla desteklenmektedir. Bu araştırmalar, otizm ve sağlıklı bireylerde görülen otistik özellikler arasında sürekliliğin davranışsal, yapısal ve fonksiyonel temellerinin olduğunu göstermektedir. Bu sürekliliğin varlığı OSB çalışmalarına yeni bir pencere açmaktadır. Otizm spektrum bozukluğu gözlenen

bireylerde karşılaşılan iletişim kurma yetersizlikleri ve ilaç kullanımı gibi kısıtlayıcı faktörler araştırmaları zorlaştırmaktadır. Otistik özellikler gösteren sağlıklı bireyler ile yapılan çalışmalar kısmen de olsa bu kısıtlamayı ortadan kaldıracığından hastalığın patogenezine ışık tutması açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013
2. Tohum Otizm Vakfı. Türkiye’de otizm spektrum bozuklukları ve özel eğitim raporu. İstanbul: Tohum Otizm Vakfı; 2010
3. Fakhoury M. Autistic spectrum disorders: A review of clinical features, theories and diagnosis. *Int J Dev Neurosci* 2015; 43: 70-77.
4. Geschwind DH. Advances in autism. *Annu Rev Med* 2009; 60: 367-380.
5. Baron-Cohen S. Mindblindness: An essay on autism and theory of mind. 1st ed. Boston: MIT Press/Bradford Books; 1995
6. Lundstrom S, Chang Z, Rastam M, et al. Autism spectrum disorders and autistic like traits: similar etiology in the extreme end and the normal variation. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 46-52.
7. Constantino JN, Todd RD. Autistic traits in the general population: a twin study. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 524-530.
8. Picardi A, Fagnani C, Medda E, et al. Genetic and environmental influences underlying the relationship between autistic traits and temperament and character dimensions in adulthood. *Compr Psychiatry* 2015; 58: 178-188.
9. Posserud MB, Lundervold AJ, Gillberg C. Autistic features in a total population of 7–9 year old children assessed by the ASSQ (Autism Spectrum Screening Questionnaire). *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47: 167-175.
10. Gillberg CL. The Emanuel Miller Memorial Lecture 1991: autism and autistic-like conditions: subclasses among disorders of empathy. *J Child Psychol Psychiatry* 1992; 33: 813-842
11. Ronald A, Happe F, Plomin R. The genetic relationship between individual differences in social and nonsocial behaviours characteristic of autism. *Dev Sci* 2005; 8: 444-458.
12. Piven J, Palmer P, Jacobi D, et al. Broader autism phenotype: evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry*. 1997; 154: 185-190.
13. Bolton P, Macdonald H, Pickles A, et al. A case-control family history study of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1994; 35: 877-900.
14. Constantino JN, Lajonchere C, Lutz M, et al. Autistic social impairment in the siblings of children with pervasive developmental disorders. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 294-296.
15. Losh M, Childress D, Lam K, et al. Defining key features of the broad autism phenotype: a comparison across parents of multiple- and single-incidence autism families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 424-433.
16. Ben-Yizhak N, Yirmiya N, Seidman I, et al. Pragmatic language and school related linguistic abilities in siblings of children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2011; 41: 750-760.
17. Bishop DVM, Maybery M, Maley A, et al. Using self-report to identify the broad phenotype in parents of children with autistic spectrum disorders: a study using the Autism-Spectrum Quotient. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2004; 45: 1431-1436.
18. Whitehouse AJO, Barry JG, Bishop DVM, et al. The broader language phenotype of autism: a comparison with specific language impairment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2007; 48: 822-830.
19. Chuthapisith J, Ruangdaraganon N, Sombuntham T, et al. Language development among the siblings of children with autistic spectrum disorder. *Autism* 2007; 11: 149-160.
20. Constantino J N, Zhang Y, Frazier T, et al. Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. *The American Journal of Psychiatry* 2010; 167: 1349-1356.
21. Szatmari P, Georgiades S, Duku E, et al. Alexithymia in parents of children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2008; 38: 1859-1865.
22. Briskman J, Happe F, Frith U. Exploring the cognitive phenotype of autism: weak “central coherence” in parents and siblings of children with autism: II. Real-life skills and preferences. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2001; 42: 309-316.
23. Rosenberg RE, Law JK, Yenokyan G. Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163: 907-914.
24. Ronald A, Hoekstra RA. Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011; 156B: 255-274.
25. St Pourcain B, Wang K, Glessner JT. Association between a high-risk autism locus on 5p14 and social communication spectrum phenotypes in the general population. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1364-1372.
26. Whitehouse AJ, Bishop DV, Ang QW. CNTNAP2 variants affect early language development in the general population. *Genes Brain Behav* 2011; 10: 451-456.
27. Dennis EL, Jahanshad N, Rudie JD, et al. Altered structural brain connectivity in healthy carriers of the autism risk gene, CNTNAP2. *Brain Connect* 2011; 1: 447-459.

28. Jones RM, Cadby G, Blangero J, et al. MACROD2 gene associated with autistic-like traits in a general population sample. *Psychiatric Genetics* 2014; 24: 241–248.
29. Lundstrom S, Haworth CM, Carlstrom E, et al. Trajectories leading to autism spectrum disorders are affected by paternal age: findings from two nationally representative twin studies. *J Child Psychol Psychiatry* 2010; 51: 850-856.
30. Williamson KE, Jakobson LS. Social attribution skills of children born preterm at very low birth weight. *Dev Psychopathol.* 2014; 26: 889-900.
31. Di Martino A, Shehzad Z, Kelly C, et al. Relationship between cingulo-insular functional connectivity and autistic traits in neurotypical adults. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 891-899.
32. Suda M, Takei Y, Aoyama Y, et al. Autistic traits and brain activation during face-to-face conversations in typically developed adults. *PLoS One* 2011; 6: e20021.
33. Von Dem Hagen EA, Nummenmaa L, Yu R, et al. Autism spectrum traits in the typical population predict structure and function in the posterior superior temporal sulcus. *Cereb Cortex* 2011; 21: 493-500.
34. Wallace GL, Shaw P, Lee NR, et al. Distinct cortical correlates of autistic versus antisocial traits in a longitudinal sample of typically developing youth. *J Neurosci* 2012; 32: 4856-4860.
35. Dawson G, Webb SJ, Wijsman E, et al. Neurocognitive and electrophysiological evidence of altered face processing in parents of children with autism: implications for a model of abnormal development of social brain circuitry in autism. *Dev Psychopathol* 2005; 17: 679–697.
36. Koh Hc, Milne E, Dobkins K. Contrast sensitivity for motion detection and direction discrimination in adolescents with autism spectrum disorders and their siblings. *Neuropsychologia* 2010; 48: 4046–4056
37. Rojas DC, Teale PD, Maharajh K. Transient and steady-state auditory gamma-band responses in first-degree relatives of people with autism spectrum disorder. *Mol Autism* 2011; 2: 11.
38. Fan YT, Cheng Y. Atypical mismatch negativity in response to emotional voices in people with autism spectrum conditions. *PLoS One* 2014; 9: e102471.
39. Barttfeld P, Amoruso L, Ais J, et al. Organization of brain networks governed by long-range connections index autistic traits in the general population. *J Neurodev Disord* 2013; 5: 16.
40. Dickinson A, Bruyns-Haylett M, Jones M, et al. Increased peak gamma frequency in individuals with higher levels of autistic traits. *Eur J Neurosci* 2015; 41: 1095-1101.
41. Geschwind DH. Genetics of autism spectrum disorders. *Trends Cogn Sci* 2011; 15: 409-416.
42. Berg J, Geschwind D. Autism genetics: searching for specificity and convergence. *Genome Biol* 2012; 13: 1–16
43. Huguet G, Ey E, Bourgeron T. The genetic landscapes of autism spectrum disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2013; 14: 191-213.