

Maija Castrén, Pirta Hotulainen ja Simo Vanni

## Synapsien karsiutumisen merkitys autismikirjon häiriössä

Aivojen hermosolujen väliset kiihdyttävät signaalit saapuvat vastaanottaviin soluihin pääosin tuojahaarakkeiden okasten kautta. Yksilön kehittyessä hermosolujen välisten synapsiyhteyksien ja tuojahaarakkeiden okasten määrä alkuun lisääntyy, kunnes niiden määrä saavuttaa huippunsa noin yhden vuoden iässä. Tämän jälkeen okaset karsiutuvat aikuisikään asti ja muovautuvat dynaamisesti läpi aikuisiän. Synapsien lukumäärän lisäksi hermosolujen välisten kiihdyttävien ja estävien signaalien tasapaino on tärkeää normaalille aivotoiminnalle. Autismikirjon häiriötä sairastavien aivoja tutkittaessa on todettu, että heidän okasensa ovat usein poikkeavan muotoisia ja niitä on normaalia enemmän. Autismikirjon häiriöön liitetyt poikkeavuudet synapsiyhteyksien ja okasten valinnassa sekä kiihdyttävien ja estävien synapsien tasapainossa ovat todennäköisesti yhteydessä aivojen tiedonkäsittelyn muutoksiin.

**A**utismikirjon häiriön (autism spectrum disorder) esiintyvyys on lisääntynyt merkittävästi viime vuosikymmenten aikana, ja aikaisemmat alle 1 %:n esiintyvyysluvut ovat korvautuneet 1–2 %:n arvioilla (1). Esiintyvyyden lisääntymiseen ovat vaikuttaneet autismikirjon häiriöiden lisääntynyt tunnistaminen ja parantunut diagnostiikka.

Häiriö tunnistetaan aikaisempaa useammin erityisesti kognitiivisesti hyvä- ja normaalitasoisilla nuorilla, mutta toisaalta myös kehitysvammaisilla. Epidemiologisen tutkimuksen mukaan 2000-luvulla autismikirjon häiriön esiintyvyys suomalaisilla kahdeksanvuotiailla lapsilla oli 8,4/1 000 (2). Pojilla autismikirjon häiriö on 2–5 kertaa yleisempi kuin tytöillä, joiden diagnosointia vaikeuttavat pienemmän esiintyvyyden lisäksi sukupuolten väliset erot autismikirjon erityispiirteissä.

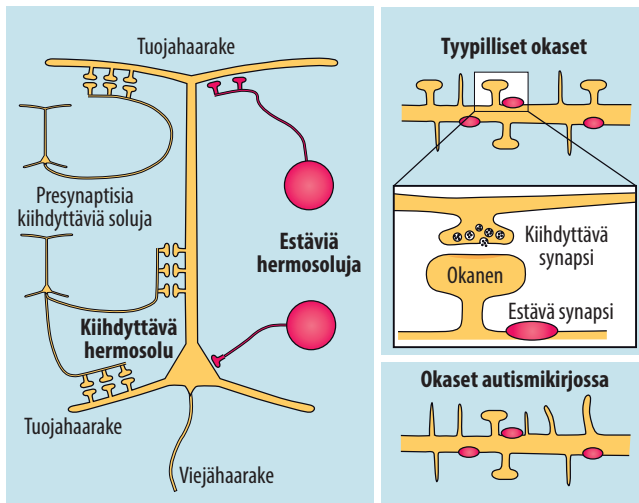
Autismikirjon häiriön tunnusomaiset piirteet ovat sosiaalisen vuorovaikutuksen ja kommunikaation vaikeudet sekä rajoittuneet toistavat käyttäytymispiirteet, kiinnostuksen kohteet ja aktiviteetit. Kliininen kuva vaihtelee näiden piirteiden raamittamana yksilöllisesti, ja uusimmassa kansainvälisessä DSM-5-luokituksessa (The Diagnostic and Statistical Manual of

Mental Disorders) lapsuusiän autismi, Aspergerin oireyhtymä ja muut autismikirjon häiriöt muodostavat yhden kokonaisuuden.

Autismikirjon erityispiirteet ilmenevät varhaislapsuudessa, mutta diagnoosiin ne saattavat johtaa vasta myöhemmällä iällä. Lapsuusiän autismi (ICD-10-diagnosikoodi F84.0) tunnistetaan jo ennen kolmen vuoden ikää, ja siihen yhdistyy usein älyllisen kehityksen viivästyminen. Aspergerin oireyhtymässä (F84.5) autismikirjon peruspiirteet yhdistyvät kielellisen kehityksen poikkeavuuksiin, jotka eivät liity älyllisen kehityksen viivästyamiseen.

Uudessa diagnostisessa luokituksessa huomioidaan sensoriset poikkeavuudet ja määritetään erikseen kielen kehitys, älyllisen ja adaptiivisen toiminnan taso sekä samanaikaiset muut kehitykselliset häiriöt ja lääketieteelliset tilat. Muistivaikeudet eivät kuulu autismikirjon ydinpiirteisiin, mutta autismikirjoon yhdistetään vaikeuksia työmuistissa, episodisessa eli tapahtumamuistissa ja sosiaalisessa muistissa (3).

Autismikirjon häiriötä sairastavien yksityiskohtiin paneutuva toimintatapa ja vaikeudet asiayhteyksiin liittyvissä muistitoiminnoissa vaikeuttavat opitun tiedon siirtämistä opitusta



**KUVA 1.** Aivokuoren kiihdyttävät hermosolut ja estävät hermosolut toimivat yhteistyössä. Okasten kautta kiihdyttävien hermosolujen tuojahaarakkeisiin välittyvä kiihdyttäviä (depolarisoivia) synaptisia signaaleja kiihdyttävistä viejähäarakkeista. Sen sijaan estävien hermosolujen viejähäarakkeet estävät (hyperpolarisoivat tai oikosulkevat kalvon varausta) kiihdyttävän hermosolun aktivoitumista estävien synapsien kautta. Kuvan oikeassa reunassa olevat suurennot havainnollistavat okasten eri muotoja ja sitä, miten okasten muoto ja tiheys sekä estävien synapsien määrä on muuttunut autismikirjon häiriössä. Okaset ovat yleensä tiheämmässä sekä pidempitä ja kapeampia kuin neurotyypillisillä henkilöillä, joilla sienimäiset okaset ovat yleisimpiä.

tilanteesta toiseen (4). Heillä on hyvä ei-sosiaalisiin tilanteisiin liittyvä implisiittinen eli tahaton muisti sekä erityinen kyky huomioida se, että menneitä tapahtumia tuodaan esiin muunneltuna. Sosiaalisten tapahtumien ja kasvojen muistamisessa heillä on kuitenkin vaikeuksia (5).

Autismikirjon rinnakkaissairauksia raportoidaan yli 70 %:lla, ja yleisimpiä niistä ovat aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöt, älyllinen kehitysvammaisuus, epilepsia, unihäiriöt, aggressiivinen käyttäytyminen sekä ahdistuneisuus- ja mielialahäiriöt (6). Psykiatria häiriöitä esiintyy runsaasti, yli 60 %:lla, ja psykiatria diagnooseja on monesti useita. Ahdistusoireita ilmenee kaikissa ikäryhmissä, ja ne voivat johtaa pakonomaisten toimintojen korostumiseen. Autismikirjioon liittyvien pakko-oireiden yleisyys on vaihdellut eri tutkimuksissa (8–37 %). Diagnostinen kaavamainen ja toistava käyttäytyminen on pakko-oireiden kaltaista, mutta sitä ei varsinaisten pakko-oireiden tapaan koeta subjektiivisesti häiritsevänä (7).

Noin 10 %:lla häiriö on osa harvinaista geneettistä oireyhtymää, jossa autistiset erityispiirteet yhdistyvät monimuotoiseen oirekuvaan. Autismikirjon diagnostiset kriteerit täyttyvät esimerkiksi noin 21–50 %:lla pojista särö-X-oireyhtymän (fragile X, frax), 24–60 %:lla tuberoosiskleroosin, 50–75 %:lla Smith–Lemli–Opitzin oireyhtymän, 5 %:lla fenyylketonurian, 50–80 %:lla Angelmanin oireyhtymän ja

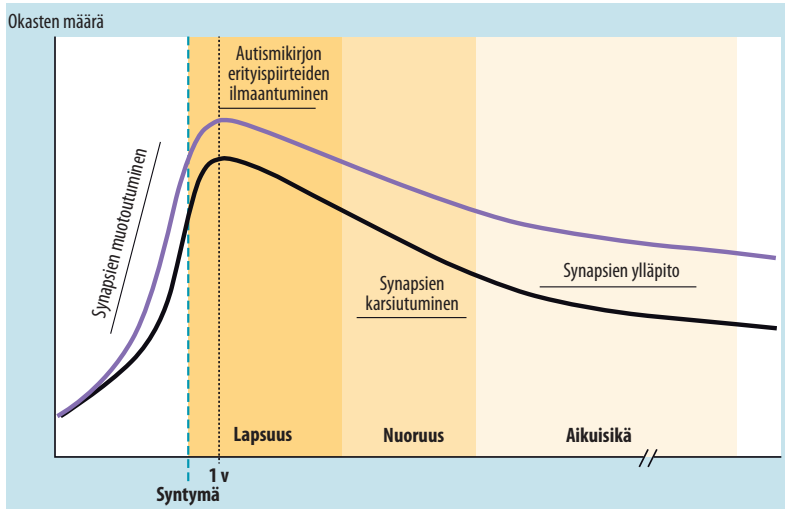
60–70 %:lla Timothyyn oireyhtymän yhteydessä (8).

Autismikirjon häiriö muodostaa ryhmän kehityksellisiä neuropsykiatrisia oireyhtymiä, joissa tuen ja hoidon tarve vaihtelee ja määräytyy yksilöllisesti. Käytössä oleva lääkehoito kohdistuu rinnakkaisoireisiin ja neuropsykiatrisiin liitännäissairauksiin. Neurobiologisen taustan ymmärtäminen olisi yksilölliset erityispiirteet huomioivan optimaalisen hoidon ja tuen suunnittelun kannalta ensiarvoisen tärkeää.

Autismikirjoa mallittavilla siirtogeenisillä hiirimalleilla tehty tutkimus on osoittanut, että autismikirjon piirteistön aiheuttavat geenivirheet johtavat yleensä synapsitasolla yhtyviin solunsisäisten signaalireittien muutoksiin. Molekulaaristen solmukohtien ymmärtäminen hiirimallien avulla luo perustan translaationaalille lääketieteelliselle tutkimukselle, jonka tavoitteena on tutkimustulosten kliininen hyödyntäminen.

## Synapsien muutokset autismikirjon häiriössä

Havaintomme, ajatuksemme ja liikkeemme ovat tulosta aivojemme hermosolujen yhteistoiminnasta. Hermosolut muodostavat keskenään yhteyksiä, jotka muodostavat biologisen tiedonkäsittelyn perustan. Nisäkkäiden aivokuoren hermosoluista yli 70 % on kiihdyttäviä pyramidisoluja (9). Loput hermosolut ovat



**KUVA 2.** Nykyoletus okasten määrän muutoksista autismikirjon häiriöissä (violetti) tyypilliseen kehityskulkuun (musta) verrattuna. Normaalitilanteessa okaset lisääntyvät ennen syntymää ja syntymän jälkeen sekä karsiutuvat valikoituen lapsuudessa ja nuoruudessa aikuisiän tasolle. Autismikirjon häiriöissä okasten karsiutuminen on puutteellista, ja niitä on normaalia enemmän.

estäviä, inhibitorisia soluja, jotka voidaan jakaa molekulaaristen ja rakenteellisten piirteidensä mukaan useaan solutyyppiin.

Hermosoluun saapuu sekä kiihdyttäviä että estäviä signaaleja. **KUVA 1** esittää kiihdyttävien ja estävien hermosolujen yhteistyötä. Presynaptinen hermopäätte vapauttaa synapsirakoon kiihdyttävänä välittäjäaineena glutamaattia, joka saa aikaan tuojahaarakkeen okasen postsynaptisen solukalvon jännitteen purkautumisen eli depolarisaation. Estävä hermopäätte taas vapauttaa gamma-aminovoihappoa, joka joko oikosulkee tai hyperpolarisoi solukalvon ja estää aktiopotentialin syntyä.

Okasten ja synapsien rakenteen muuttuminen ja vakiintuminen yhdistyy taitojen ja asioiden oppimiseen sekä niiden pitkäkestoiseen säilyttämiseen (10,11). **KUVASSA 1** esitetään okaset sekä kiihdyttävät ja estävät synapsit. Synapsit kehittyvät samanaikaisesti eri aivoalueilla, ja ihmisellä ne muotoutuvat yleensä ennen syntymää ja sen jälkeen siten, että huippu saavutetaan noin vuoden iässä (12). Hermosolujen aktiivisuus säätelee synapsien poistamista (13). Okasten karsiutuminen etenee hieman nopeammin näköalueella kuin otsalohkossa, mikä on linjassa otsalohkon hitaamman toiminnallisen kypsymisen kanssa.

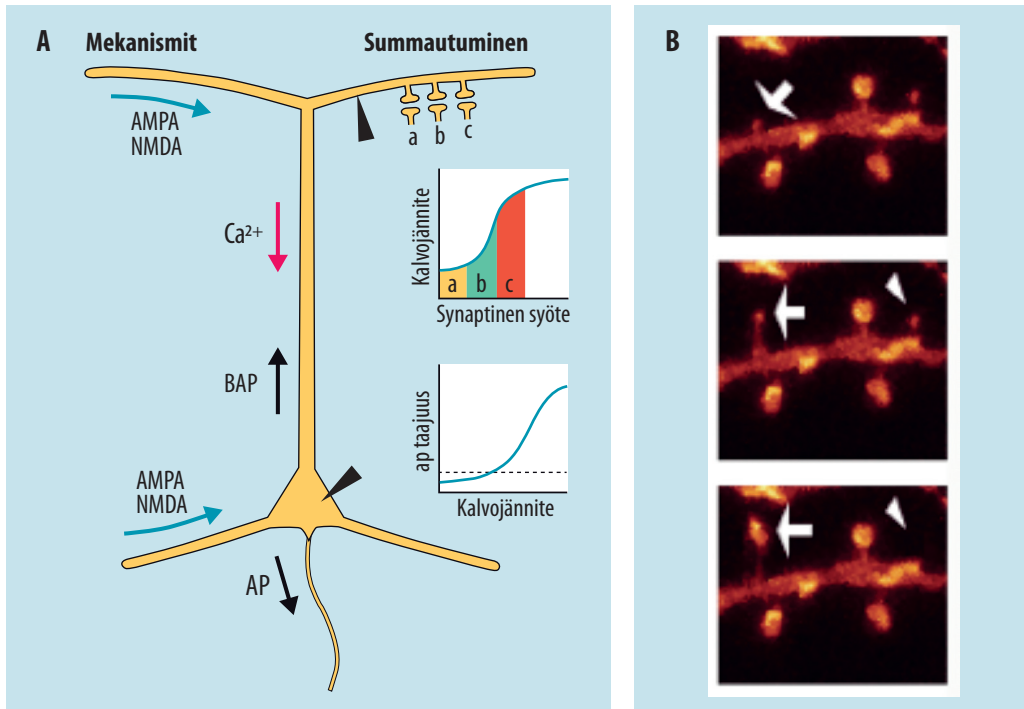
Autismikirjon häiriöstä kärsivien lasten aivojen hermosoluissa on havaittu poikkeavan paljon tuojahaarakkeiden okasia, joten on todennäköistä, että heillä on myös tavallista

enemmän kiihdyttäviä synapseja (14,15). Synapsimäärän muutosta autismikirjon häiriössä havainnollistetaan **KUVASSA 2**. Yksi häiriön neurobiologinen syy näyttääkin olevan okasten ja kiihdyttävien synapsien riittämätön poistuminen kehityksen aikana (15). Okasten määrä on lisääntynyt kuusikerroksisen aivokuoren toisessa solukeroksessa etu-, ohimo- ja päälakilohkojen alueella sekä ohimolohkon viidennessä solukeroksessa.

Osa tuloksista viittaa myös siihen, että synapseja ei ehkä vahvisteta normaalisti, vaan ne jäävät pieniksi ja heikoiksi. Tämä näkyy okasten muodossa, joka liittyy synapsin kokoon ja toimintaan. Tyypillisesti okasen muoto on pitkä ja kapea, mitä pidetään vaillinaisen kehityksen merkinä (**KUVA 1**) (16). Tällainen okasfenotyyppi esiintyy muun muassa fraxoireyhtymässä, jossa ilmenee autistisia piirteitä (17).

## Okaset hermosoluyhteyksien toimintahäiriön kuvaajina

Eläinmalleissa autismikirjon häiriön kaltaista poikkeavaa käytöstä voidaan korjata säätelemällä synapsien toimintaa. Synapsit ja okaset ovat keskeisiä biologisessa tiedonkäsittelyssä, ja niiden toimintaperiaate noudattaa aistitiedon epälineaarista rakennetta. Epälineaarinen rakenne tarkoittaa, että emme voi tulkita kuvia vain skaalaamalla ja summaamalla. Epälineaari-



**KUVA 3.** Okasten merkitys hermosolun kiihdyttävälle signaaleille ja kiertokulku. **A.** Pyramidisolun okasiin saapuvat kiihdyttävät synaptiset signaalit summautuvat tuojahaarakkeissa lineaaristen AMPA- sekä epälineaarisesti aktiivisten NMDA-reseptorivälitteisten virtojen avulla. Välittymistä solun somaan (kreikan soma = ruumis) tehostavat myös kalsiumvälitteiset aktiiviset kalvojännitemuutokset. Solu välittää aktiopotentiaalista tiedon takaisinpäin tuojahaarakkeisiin taaksepäin suuntautuvien aktiopotentiaalien avulla, mikä tukee aktivoitumista ja toimii opetussignaalina synapseille. Jänniteherkkä ja kiihdyttävä NMDA-reseptori ja kiihdyttävä AMPA-reseptori. **B.** Okasten rakenne, tiheys ja näiden muutokset ovat avainasemassa pitkäkestoisessa muistissa ja uuden oppimisessa. Okasten nettomäärän lisääntyessä tai vähentyessä yksittäisissä okasissa tapahtuu dynaamisia muutoksia eli uusia okasia muodostuu (nuoli) ja toisia okasia poistuu (nuolenkärki). Myös okasten koko muuttuu hermosolujen aktivoitumisen perusteella (nuoli, alin kuva). (Mallikuva, ei oikeaa dataa.)

AMPA = alfa-amino-3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsoli-4-propionihappo, AP = jänniteherkkiin natriumkanaviin pohjautuva muihin soluihin signaaleja välittävä aktiopotentiaalimekanismi, BAP = taaksepäinsuuntautuva aktiopotentiaali (back-propagating action potential),  $Ca^{2+}$  = apikaalidendriitin kalsiumvälitteinen mekanismi; NMDA = N-metyyli-d-aspartaatti

sia soluvasteita sisältävä hermoverkko voi sen sijaan ryhmitellä minkä tahansa tilastollisen riippuvuussuhteen ja siten esimerkiksi luokitella kuvia (**KUVA 3 A**) (18).

Okasissa ja tuojahaarakkeissa signaalit summataan paikallisesti aktiivisten solukalvovirtojen avulla epälineaarilla tavalla, ja summaation voimakkuus määrää, siirtyykö viesti eteenpäin hermosolun sisällä. Toinen epälineaarinen laskentakerrok on viejähaarakkeen tyvessä, jossa kalvojännitteen depolarisaatio ratkaisee, muodostuuko hermosolun viejähaarakkeeseen aktiopotentiaali ja lähettääkö hermosolu siten signaalin eteenpäin muille hermosoluille (19).

Nämä pyramidisolujen biofyysiset ominaisuudet muuttavat aivojen hermoverkkojen synapseihin saapuvat signaalit energia- ja laskentatehokkaiksi aktiopotentiaalien kuvioiksi, jotka sisältävät aivojemme aktiivisen tietosisällön.

Hiirikokeissa on mahdollista seurata okasten dynamiikkaa pitkittäistutkimuksissa siten, että samaa tuojahaaraketta seurataan useita kuukausia. Okasten nettomäärän lisääntyessä tai vähentyessä yksittäisissä okasissa tapahtuu dynaamisia muutoksia eli uusia okasia muodostuu ja toisia okasia poistuu (**KUVA 3 B**). Myös okasten koko muuttuu hermosolujen aktivoitumisen perusteella. Okasen koko korreloi suoraan

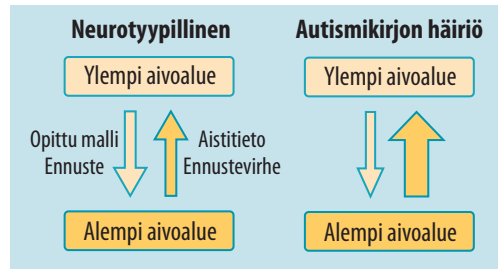
synapsin kokoon ja tehokkuuteen (20). Uusia okasten aihioita voi muodostua tunneissa ja kadota muutamia tunteja myöhemmin. Pienehkö osa okasten aihioista vakiintuu pitkäikäisemmiksi, kypsemmiksi ja suuremmiksi okasiksi (KUVA 3 B).

Okasten määrän vakiinnuttua aikuiselle tasolle niistä osa edelleen poistuu ja uusia muodostuu, mutta osa säilyy läpi elämän ja muodostaa perustan pitkäkestoisille muistoille (21). Nykyisin ajatellaan, että opittaessa uutta asiaa tai taitoa ”oppiviin” tuojahaarakkeisiin tulee uusia okasia, mikä lisää näiden tuojahaarakkeiden okasten nettomäärää. Samaan aikaan jarruttavien synapsien määrä samassa tuojahaarakkeessa vähenee, mikä vahvistaa tuojahaarakkeen kiihdytystä. Vaikka okasten kierto hidastuu iän myötä, okaset vaihtuvat läpi aikuisiän kaikkialla aivoissa, jopa primaarisilla sensorisilla aivokuorialueilla (22).

Okasten koko ja siihen liittyvä synaptisen signaalin voimakkuus on tarkasti säädeltyä, jotta hermosolu pysyttelee dynaamisella alueella eikä joko vaimene tai kiihdy liikaa. Oppimiseen liittyvää synapsien voimistumista tasapainottaa synaptinen skaalautuminen. Se tapahtuu erikseen kussakin hermosolun tuojahaarakkeessa, koska tämänkaltaisen paikallisesti eriytynyt okasten koon skaalautuminen ylläpitää parhaiten hermosolun dynaamisen toiminta-alueen (23).

Hiirikokeissa on huomattu, että nopeita silmänliikkeitä sisältävä vilkeunen (REM-uni) vaihe lisää oppimisen aikana syntyneiden ylimääräisten okasten karsiutumista ja auttaa jäljelle jääneitä okasia kasvamaan ja selviytymään (24). Siksi vilkeuni on tärkeä okasten määrää ja rakenteen vakautta ohjaava tekijä.

Autismikirjon häiriön yhteydessä uusia synapseja saattaa muodostua liian tehokkaasti, ja kun valinta vakiintuvien ja poistettavien okasten välillä jää vajaaksi, merkittävää tietoa ei pystytä vahvistamaan normaalisti (25,26). Useissa autismikirjon eläinmalleissa on havaittu kognitiivista joustamattomuutta (25,27,28). Vaikka nämä mallieläimet oppivat normaalisti tai joskus jopa paremmin kuin verrokkieläimet, on opitun asian unohtaminen tai muuttaminen vaikeaa (25,27,28).



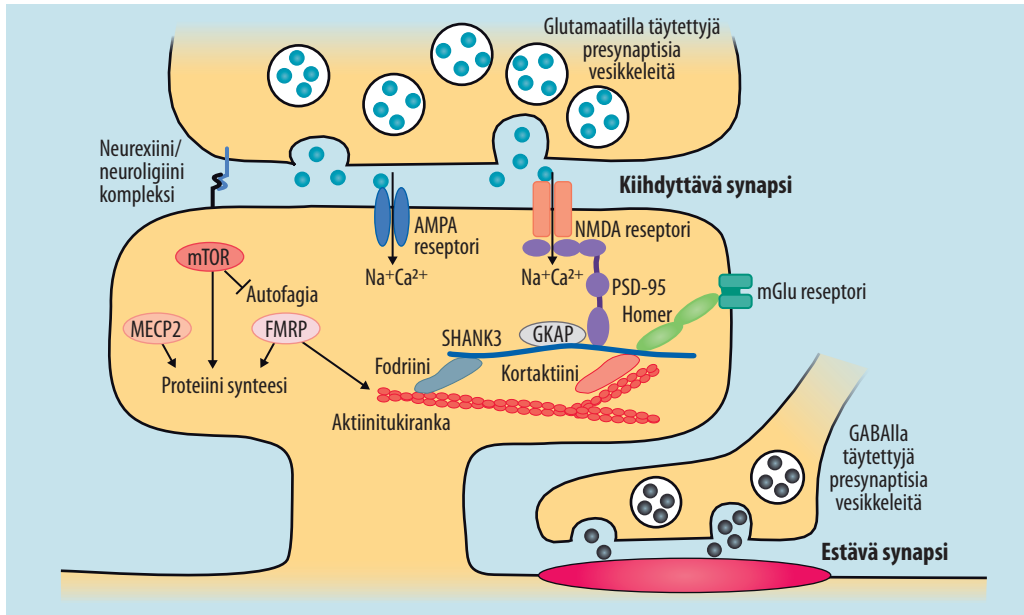
KUVA 4. Aivoissa tapahtuvan tiedonkäsittelyn poikkeama autismikirjossa ennustavan koodauksen (predictive coding) teorian mukaisesti. Ylempi ja alempi aivoalue viittaavat alueiden toiminnalliseen hierarkiaan. Neurotyypillisesti aistitieto aktivoi aivojen sisäisen mallin. Sisäistä mallia muokataan, kunnes ennuste vastaa aistitietoa, jonka jälkeen alemmilta aivoalueilta saapuvat signaalit vaimennetaan. Autismikirjon yhteydessä aistitiedolla on liikaa painoarvoa suhteessa sisäiseen malliin, minkä vuoksi aistiärsykkeet koetaan voimakkaampina ja havainnon yhdistäminen aiemmin opittuun malliin sekä kokonaisnäkemykseen on vaativampaa (34).

*MECP2*-geenin (methyl CpG binding protein 2) duplikaatiota mallintavassa hiirilinjassa todettiin, että okasia syntyi ja myös vakiintui liikaa, kun uutta asiaa opittiin (25). Ehkä tämän autisimallin hiiren okasissa sijaitsevat synapsit näin tallensivat opitun asian liian tehokkaasti pysyväksi taidoksi odottamatta toistoja, joiden normaalisti olisi vasta pitänyt vahvistaa taidon säilytys.

Tällainen tehokas tallennus saattaa liittyä joillakin henkilöillä, joilla on autismikirjon häiriöiden piirteitä, tavattuun savantistiseen oppimiseen. Toisaalta, vaikka oppiminen on usein normaalia, opitun asian soveltaminen uudessa yhteydessä voi olla vaikeaa. Savantistinen tai tavallista parempi oppiminen on niin ihmisillä kuin mallieläimilläkin vain yksi erikoisuus muiden joukossa, ja suurimmalle osalle oppiminen on normaalia vaikeampaa (26,29).

## Toiminnallinen viitekehys

Autismikirjon häiriötä sairastavien henkilöiden aivojen toiminnallisissa kuvantamistutkimuksissa havaitaan poikkeavuuksia aivoalueiden välisissä yhteyksissä (30). Eläinmalleilla tehtyjen tutkimusten mukaan kiihdyttävien ja estävien synapsien tasapaino on autismissa kallistunut liikaa kiihdytyksen puolelle (31,32).



**KUVA 5.** Synapsien toimintaan ja niiden karsintaan vaikuttavia proteiineja. Geneettisissä tutkimuksissa autismi on voitu yhdistää satoihin geneeihin, joiden tuottamista proteiineista moni vaikuttaa okasiin ja synapseihin. MECP2, mTOR ja FMRP säätelevät useiden synaptisten proteiinien synteesiä. Säädellyissä proteiineissa on useita aktiinitukirankaa sääteleviä proteiineja, jotka vaikuttavat muun muassa okasten muotoon. MECP2 säätelee mTOR-signalointia, mikä vaikuttaa FMRP:n toimintaan. Autismikirjoon on liitetty mTOR:n yliaktiivisuus, joka vähentää autofagiaa ja lisää okasten määrää, sekä SHANK3, joka järjestelee proteiineja okasessa ja on aktiinitukirangan keskeinen säätelijä. Lisäksi synapsin toiminnan kannalta tärkeitä synapsin pre- ja postsynaptiset osat yhteen liittävät adheesiomolekyylit, kuten neureksiini ja neuroliigiini, on liitetty autismikirjoon.

FMRP = fragile X mental retardation protein 1, GKAP = guanylate kinase-associated protein, MECP2 = methyl CpG binding protein 2, mTOR = mammalian target of rapamycin, PSD = postsynaptic density, SHANK3 = SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3

Signaalia yleensä eteenpäin vievien kiihdyttävien synapsien sekä signaalin etenemistä estävien synapsien toiminta ja tasapaino sekä oikea-aikaisuus ovat tärkeitä aivojen normaalille toiminnalle. Voidaan spekuloida, että estävien synapsien heikentynyt toiminta levittää hermoimpulssin liian laajalle aivoihin, jolloin heikkokin ärsyke voi aiheuttaa aivoissa kohtuuttoman vasteen. Lajittelemattomien ärsykkeiden liiallinen määrä eli kohina hankaloittaa tärkeiden ärsykkeiden havaitsemista ja vahvistamista ja estää olennaiseen keskittymisen. Aivojen yliärsytyksen saattaa olla autismikirjon häiriöön liitetyn suurentuneen epilepsiarisikin taustalla.

Aivoissa tapahtuvan tiedonkäsittelyn poikkeaman autismikirjon häiriössä voidaan ymmärtää ennustavan koodauksen (predictive coding) viitekehityksessä (KUVA 4) (33). Sen mukaan sensorinen aivokuori pyrkii löytämään

selityksen aistien välittämille signaaleille. Aivoissa muodostuu hypoteeseja, jotka sensorinen data vahvistaa tai kumoo. Havaintomekanismi pyrkii minimoimaan ennustevirheen tuottamalla parempia ennusteita sisäisten mallien avulla.

Erään teorian mukaan autismikirjon häiriöissä yleistettävissä olevat korkean tason selitykset hylätään tavallista herkemmin ja painotetaan liian tarkkoja ja kohinaa sisältäviä sensorisia signaaleja (34). On kuitenkin vielä selvittämättä, miten edellä mainittu signaaliprosessoinnin poikkeavuus yhdistyy okasten patofysiologiaan.

## Molekulaariset muutokset hiirimalleissa

Geneettisissä tutkimuksissa autismi on voitu yhdistää satoihin geneeihin, joista moni vaikut-

**TAULUKKO.** Autismikirjon häiriöihin ja niiden eläinmalleihin liitettyjä geenejä, niiden fenotyypit sekä kokeellisia havaintoja farmakologisista vaikutusmahdollisuuksista (14,20,39,41).

Geeni	Autismikirjon häiriön geneettinen linkki tai oireyhtymä	Okasfenotyyppi tai synapsin toimintahäiriö hiirimallissa	Hiirimallifenotyypin farmakologinen korjaus
<i>Arid1b</i>	Autismikirjon häiriön riskigeeni, Coffin–Sirisin kehitysvammaoireyhtymä	Vähentynyt okastiheys, pienemmät okasten päät	–
<i>Cdh8</i>	Autismikirjon häiriön riskigeeni, kehityksen viivästyminen, makrocefalia, dysmorfia	Vähentynyt okastiheys	–
<i>Dscam</i>	Autismikirjon häiriön riskigeeni	Nuorilla suurempi okastiheys ja enemmän pienipäisiä okasia Vanhemmillä pitkiä ja isopäisiä okasia	–
<i>Fmr1</i>	Frax-oireyhtymä	Runsaasti ohuita ja pitkiä okasia aivokuorella Hiirimallissa okasfenotyypissä eroja aivoalueiden välillä, poikkeavuus korjaantuu iän myötä	Metalloproteiinaasi 9:n liiallisen aktiivisuuden ja sen välittämien vaikutusten estäminen (mm. minosykliinillä) korjaa poikkeavan okasfenotyypin
<i>Grin2b</i>	Autismikirjon häiriö, epileptinen enkefalopatia, kehitysvammaisuus	Vähentynyt okastiheys	–
<i>Mecp2</i>	Rettin oireyhtymä, autismikirjon häiriö alle 60 %:lla	Useilla alueilla okastiheys normaalia vähäisempi ja kiihdyttäviä synapseja vähemmän Okasissa ja synapseissa häiriintynyt vaste hermosolun aktiivisuuteen	IGF-1 lisää kiihdyttävien synapsien toimintaa mutta ei vaikuta okastiheyteen Mirtatsapiini korjaa okasfenotyypin
<i>Tsc1/2</i>	Tuberoosiskleroosi, autismikirjon häiriön yhteydessä 36 %:lla, geenimutaation kantajista 94:llä 95:stä	Okastiheys suurentunut ja okasten poisto vähentynyt	mTOR:n aktiivisuuden vähentäminen (sirolimuusi) vähentää käytösongelmia ja epileptisiä kohtauksia tuberoosiskleroosin yhteydessä
<i>Shank3</i>	Phelan–McDermidin oireyhtymä	Okastiheys joko muuttumaton tai pienempi alueen ja iän mukaan Kiihdyttävien synapsien vajaatoiminta	Kofliiniin aktiivisuuden estäminen tai Rac1:n aktiivisuuden lisääminen korjasivat häiriöt käyttäytymisessä ja NMDA-reseptorin toiminnassa
<i>Shank2</i>	Autismikirjon häiriö ilman oireyhtymää, mikrodeleetio ihmisen SHANK2-geenissä	Okastiheys ja NMDA-reseptorien määrä vähentynyt	CDPPB, joka lisää NMDA-reseptorin toimintaa, vähensi autismikirjon häiriöiden tyypistä käyttäytymistä
<i>Syngap1</i>	Kehitysvammaisuus ilman oireyhtymää, 50 %:lla autismikirjon häiriö	Okaset muodostuvat ja myös poistuvat liian aikaisin Suurentuneet okasten päät	–

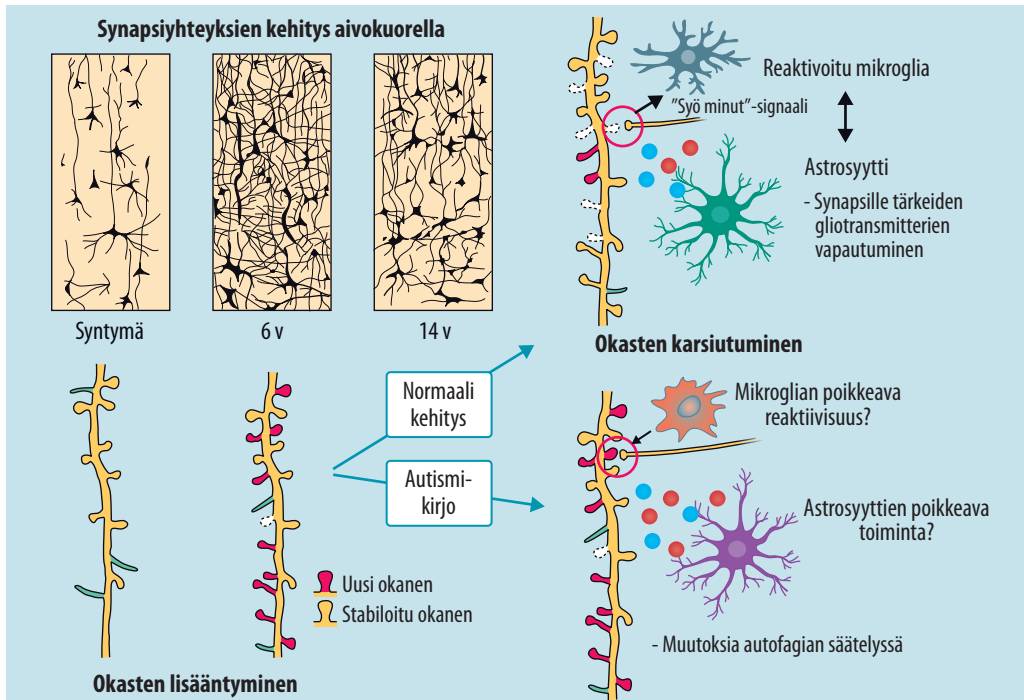
CDPPB = 3-syano-N-(1,3-difenyli-1H-pyratsoli-5-yl)bentsamidi, IGF = insuliininkaltainen kasvutekijä, mTOR = mammalian target of rapamycin, NMDA = N-metyyli-d-aspartaatti

taa synapseihin (35). Osa näiden geenien koodaamista proteiineista järjestelee synapsien rakennetta ja osa osallistuu synapsien toiminnalle keskeiseen ionien kuljetukseen solun sisään ja solusta ulos (kuva 5).

Monen autismikirjon riskigeenin toiminta liittyy aktiinitukirangan säätelyyn joko suoraan, kuten SHANK3, tai muiden geenien välittämänä (20,36). Aktiinitukiranka on solun muovattava rakennusarja, joka säätää muun muassa

okasten muotoa ja dynamiikkaa sekä sitä, miten synapsien reseptorit järjestäytyvät okasessa (37). Solun aktiivisuuden aiheuttamat synapsirakenteeseen ja okasiin liittyvät muutokset aktiinitukirangassa ovat merkittäviä.

SHANK3 on tärkeä ”järjestäjäproteiini”, joka säätää okasten muotoa ja kiihdyttävien synapsien toimintaa keräämällä synapsin toiminnalle tärkeät proteiinit okaseen sekä säätämällä näiden toimintaa. Shank3-poistogeenisillä hiirillä



**KUVA 6.** Autismikirjon häiriön patofysiologia solutasolla. Synapsiyhteyksien ja okasten normaaliin kehitykselliseen karsiutumiseen liittyy mikrogliaan välittämä ja astrosyyttien säatelemä autofagia eli solun osien tuhoaminen. Normaalisti poikkeavaan synapsiyhteyksien karsiutumiseen autismikirjon häiriöissä on todettu liittyvän mikrogliaan poikkeava aktivoituminen ja muutoksia astrosyyttien toiminnassa.

etuaivojen N-metyyli-d-aspartaatti (NMDA) -reseptorien puutteellinen toiminta yhdistyy autistisiin piirteisiin, joiden on osoitettu normalisoituvan aktiinitukirankaan vaikuttamalla (38). Myös FraX-hiirimallissa on osoitettu autististen piirteiden lievittyvän aktiinitukirangan farmakologisella manipulaatiolla (17).

**TAULUKOSSA** esitetään autismikirjon häiriöön ja sen eläinmalleihin yhdistettyihin geeneihin liittyviä okasten muutoksia sekä farmakologisia keinoja, joilla näiden muutosten on todettu korjaantuvan (39).

Synapsien karsiutumiseen liittyy makroautofagia, joka on normaali biologinen prosessi, jolla solut tuhoavat solun osia. Autismikirjon häiriössä makroautofagian on osoitettu olevan temporaalisella aivokuorella tavallista vähäisempää (15). Hermostoluissa strategisesti sekä pre- että postsynaptiseen päätteeseen paikallistuva aktiivinen mTOR (mammalian target of rapamycin) -signaalointi vähentää autofagiaa ja mTOR-signalointia estämällä voidaan korjata tuojahaarakkeiden okasten poikkeavuutta sekä

vähentää mallihiirten autistista käyttäytymistä (15,40).

**KUVASSA 6** esitetään autofagian yhteys autismikirjon normaalista poikkeavaan hermosoluyhteyksien karsiutumiseen. Hermoston tukisoluilla eli gliasoluilla on merkittävä rooli pilkkoutuneen solumateriaalin tuhoamisessa ja synapsien karsiutumisessa. Karsittava synapsi viestittää komplementtijärjestelmän avulla ”syö minut” -signaalin synapsista mikroglialle, joka toimii aivojen immunologisena soluna. Aktiivisesti reagoivien astrosyyttien ja mikrogliaan määrällisiä sekä toiminnallisia muutoksia on todettu autismikirjon hiirimalleissa ja ihmisen post mortem -aivokudoksessa.

Sen sijaan, toisin kuin skitsofrenian yhteydessä, geneettistä assosiaatiota komplementtogenejä koodaavaan major histocompatibility complex (MHC) -alueeseen tai komplementin muutoksia autofagian välittäjänä ei ole todettu. Autofagian synapsi- ja aivoaluekohtaista säätelyä ei toistaiseksi tunneta, ja on myös mahdollista, että tulehduksellisten tekijöiden yksilölli-



nen vaihtelu autismikirjon häiriön taustalla on merkittävää.

Minosykliini vähentää mikroglian aktiivisuutta, ja sen on havaittu myös korjaavan okasten muutoksia autismikirjon hiirimalleissa (17). Käynnissä olevissa kliinisissä kokeissa selvitetäänkin minosykliinin ja tulehdusta estäviin tekijöihin kohdistuvien hoitojen vaikutuksia. Hermoston eri solupopulaatioita on mahdollista tutkia kohdennetusti kantasolumenetelmien avulla, ja potilaskohtaisilla kantasoluilla tehty tutkimus lisää ymmärrystä ihmisille spesifistä gliasolujen toiminnallisista muutoksista autismikirjon häiriöissä.

Edellä mainitut tutkimukset sopivat siihen, että taustaltaan heterogeenisestä autismikirjosta saattaisi synapsitasolla löytyä yhteneviä mekanismeja, joihin kohdennettavilla hoidoilla voitaisiin hoitaa häiriön erityisongelmia myös myöhemmällä iällä.

## Lopuksi

Autismikirjon monimuotoisuus ilmentää sitä, että olemme kaikki sekä perimältämme että ilmiänsultamme yksilöllisiä. Tämä yksilöllisyys kumpuaa luonnosta, mutaatioista perimäsämme, sukupuolisesta lisääntymisestä sekä luonnon valintapaineesta. Erilaisuus populaatiossa on evoluution tärkeä moottori, sillä ympäröivien olosuhteiden muuttuessa myös

## Ydinasiat

- ▶ Yksilön kehittyessä tuojahaarakkeen okaset lisääntyvät vuoden ikään saakka ja sen jälkeen karsiutuvat aikuistasoon.
- ▶ Synapsien puutteellinen karsiutuminen ja siihen liittyvä heikkojen okasten suuri määrä on liitetty autismikirjon häiriöihin.
- ▶ Ennustavan koodauksen teorian mukaan autismikirjon häiriöissä tiedonkäsittely painottaa liikaa aistitietoa suhteessa aiemmin opittuun sisäiseen malliin.
- ▶ Okasten kiertokulkuun liittyvien molekulaaristen mekanismien ymmärrys voi tulevaisuudessa antaa työkaluja ohjata synapsien karsiutumista.

suotavat ominaisuudet muuttuvat. Lisäksi yksilöiden monimuotoisuus vakauttaa populaation toimintaa, koska erilaisten yksilöiden tarpeet, toimintatavat ja kyvyt hajautuvat paremmin ympäröivään ekologiseen lokerikkoon.

Autismikirjon häiriön ja neuropsykiatristen sairauksien taustalla olevien mekanismien ymmärtäminen parantaa mahdollisuuksia soveltaa tulevaisuuden hoitomahdollisuuksia harkiten, yksilöllinen monimuotoisuus huomioiden ja mahdollisesti myös autismikirjon rinnakkais-sairauksia ehkäisevästi. ■

**MAIJA CASTRÉN\***, LT, dosentti, lastenneurologian erikoislääkäri, vieraileva professori  
School of Medicine, University of California Riverside, California, USA  
Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

**PIRTA HOTULAINEN\***, solubiologian ja neurotieteen dosentti  
Lääketieteellinen tutkimuslaitos Minerva, Helsinki  
Twitter: @PirtaHotulainen

**SIMO VANNI\***, LT, dosentti, neurologian erikoislääkäri  
HUS, Neurokeskus, Helsingin yliopistollinen sairaala  
Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

\*Kaikkien kirjoittajien osuus samanarvoinen

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Jaana Suvisaari

### SIDONNAISUUDET

**Simo Vanni:** Luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (IntresSanten), luottamustoimet (Brain & Mind tutkijakoulu, Aivotutkimusseura, Human Brain Project), muut sidonnaisuudet (Suomen Ensihoidon Tiedotus)

**Pirta Hotulainen:** Luottamustoimet (Suomen Aivotutkimusseura)  
**Maija Castrén:** Luottamustoimet (Kela, Israel Science Foundation, Swiss National Science Foundation, Michael Smith Foundation for Health Research)

**KIRJALLISUUTTA**

1. Hansen S, Schendel D, Parner E. Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA Pediatr* 2015;169:52–62.
2. Mattila M, Hurtig T, Haapsamo H, ym. Comorbid psychiatric disorders associated with Asperger syndrome/ high-functioning autism: a community- and clinic-based study. *J Autism Dev Dis* 2010;40:1080–93.
3. Barendse E, Hendriks M, Jansen J, ym. Working memory deficits in high-functioning adolescents with autism spectrum disorders: neuropsychological and neuroimaging correlates. *J Neurodev Disord* 2013;5:14.
4. Maister L, Simons J, Plaisted-Grant K. Executive functions are employed to process episodic and relational memories in children with autism spectrum disorders. *Neuropsychology* 2013;27:615–27.
5. Williams D, Goldstein G, Carpenter P, ym. Verbal and spatial working memory in autism. *J Autism Dev Disord* 2005;35:747–56.
6. Lai M, Lombardo M, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet* 2014;383:896–910.
7. Järvinen A, Laine M, Tikkanen R, ym. Beneficial effects of GLP-1 agonist in a male with compulsive food-related behavior associated with autism. *Front Psychiatry* 2019;10:97.
8. Moss J, Howlin P. Autism spectrum disorders in genetic syndromes: implications for diagnosis, intervention and understanding the wider autism spectrum disorder population. *J Intellect Disabil Res* 2009;53:852–73.
9. Nieuwenhuys R. The neocortex. An overview of its evolutionary development, structural organization and synaptology. *Anat Embryol* 1994;190:307–37.
10. Roberts T, Tschida K, Klein M, ym. Rapid spine stabilization and synaptic enhancement at the onset of behavioural learning. *Nature* 2010;463:948–52.
11. Saarikangas J, Hotulainen P. Hermosolujen synapsien muovautumismekanismit oppimisen, muistin ja aivojen rappeumasairauksien taustalla. *Duodecim* 2018;134:1226–34.
12. Huttenlocher P. Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia* 1990;28:517–27.
13. Südhof T. Towards an understanding of synapse formation. *Neuron* 2018;100:276–93.
14. Hutsler J, Zhang H. Increased dendritic spine densities on cortical projection neurons in autism spectrum disorders. *Brain Res* 2010;14:1309:83–94.
15. Tang G, Gudsnek K, Kuo S, ym. Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits. *Neuron* 2014;83:1131–43.
16. Martínez-Cerdeño V. Dendrite and spine modifications in autism and related neurodevelopmental disorders in patients and animal models. *Dev Neurobiol* 2017;77:393–404.
17. Sidhu H, Dansie L, Hickmott P, ym. Genetic removal of matrix metalloproteinase 9 rescues the symptoms of fragile X syndrome in a mouse model. *J Neurosci* 2014;34:9867–79.
18. Hornik K, Stinchcombe M, White H. Multilayer feedforward networks are universal approximators. *Neural Networks* 1989;2:359–66.
19. Anderson J, Lampl I, Gillespie D, ym. The contribution of noise to contrast invariance of orientation tuning in cat visual cortex. *Science* 2000;290:1968–72.
20. Joensuu M, Lanoue V, Hotulainen P. Dendritic spine actin cytoskeleton in autism spectrum disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2018;84:362–81.
21. Yang G, Pan F, Gan W. Stably maintained dendritic spines are associated with lifelong memories. *Nature* 2009;462:920–4.
22. Holtmaat AJGD, Trachtenberg J, Willbrecht L, ym. Transient and persistent dendritic spines in the neocortex in vivo. *Neuron* 2005;45:279–91.
23. Turrigiano G, Leslie K, Desai N, ym. Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. *Nature* 1998;391:892–6.
24. Li W, Ma L, Yang G, ym. REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. *Nat Neurosci* 2017;20:427–37.
25. Ash R, Buffington S, Park J, ym. Excessive ERK-dependent synaptic clustering with enhanced motor learning in the MECP2 duplication syndrome mouse model of autism. *bioRxiv* 2017 [preprint].
26. Pathania M, Davenport E, Muir J, ym. The autism and schizophrenia associated gene CYFIP1 is critical for the maintenance of dendritic complexity and the stabilization of mature spines. *Transl Psychiatry* 2014;4:e374.
27. Nakatani J, Tamada K, Hatanaka F, ym. Abnormal behavior in a chromosome-engineered mouse model for human 15q11-13 duplication seen in autism. *Cell* 2009;137:1235–46.
28. Dong T, He J, Wang S, ym. Inability to activate Rac1-dependent forgetting contributes to behavioral inflexibility in mutants of multiple autism-risk genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:7644–9.
29. Rendall A, Perrino P, Buscarello A, ym. Shank3B mutant mice display pitch discrimination enhancements and learning deficits. *Int J Dev Neurosci* 2019;72:13–21.
30. Rolls E, Zhou Y, Cheng W, ym. Effective connectivity in autism. *Autism Res* 2020;13:32–44.
31. Canitano R, Pallagrosi M. Autism spectrum disorders and schizophrenia spectrum disorders: excitation/inhibition imbalance and developmental trajectories. *Front Psychiatry* 2017;8:69.
32. Hlushchenko I, Khanal P, Abouelezz A, ym. ASD-associated de novo mutations in five actin regulators show both shared and distinct defects in dendritic spines and inhibitory synapses in cultured hippocampal neurons. *Front Cell Neurosci* 2018;12:217.
33. Rao R, Ballard D. Predictive coding in the visual cortex: a functional interpretation of some extra-classical receptive-field effects. *Nat Neurosci* 1999;2:79–87.
34. Lawson R, Rees G, Friston K. An aberrant precision account of autism. *Front Hum Neurosci* 2014;8:302.
35. Satterstrom F, Kosmicki J, Wang J, ym. Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. *Cell* 2020;180:568–84.
36. Durand C, Perroy J, Loll F, ym. SHANK3 mutations identified in autism lead to modification of dendritic spine morphology via an actin-dependent mechanism. *Mol Psychiatry* 2012;17:71–84.
37. Hotulainen P, Hoogenraad C. Actin in dendritic spines: connecting dynamics to function. *J Cell Biol* 2010;189:619–29.
38. Duffney L, Zhong P, Wei J, ym. Autism-like deficits in shank3-deficient mice are rescued by targeting actin regulators. *Cell Rep* 2015;11:1400–13.
39. Varghese M, Keshav N, Jacot-Descombes S, ym. Autism spectrum disorder: neuropathology and animal models. *Acta Neuropathol* 2017;134:537–66.
40. Kim H, Cho M, Shim W, ym. Deficient autophagy in microglia impairs synaptic pruning and causes social behavioral defects. *Mol Psychiatry* 2016;22:1576–84.
41. Vashi N, Justice M. Treating Rett syndrome: from mouse models to human therapies. *Mamm Genome* 2019;30:90–110.