

## **Raskemetallide toksilisuse biomarkerid, põletik ja osüdatiivne stress Autismi puhul**

Dr Robert Nataf  
*Prantsusmaa*

*Robert Nataf, MD, director and founder of Laboratoire Philippe Auguste in Paris, France holds a Docteur en Medecine from the Universite de Paris VII and received certifications in clinical bacteriology and virology, general immunology, hematology, and clinical biochemistry. At the Laboratoire Biologie Medicale Philippe Auguste, Dr. Nataf set up over 40 specialized panels on functional and preventive medicine, including those pertaining to autism, chronic fatigue, and oxidative stress and protection. He is co-author of the study in press entitled, "Porphyria in childhood autistic disorder."*

See publikatsioon kirjeldab esimest korda uriini porfüriinide taseme suurenemist enamuses 115 autistist lapselt võetud proovides.

Põhiline porfüriinuuria koostisosa – koproporfüriin – jääb suurenenud tasemega pärast kreatiini ja ühe teise profiilis esineva metaboliidi – uroporfüriini- suhtes standardiseerimist. Tase on veidi või mitte suurenenud sõltuvalt keskkonnatoksiinide olemasolust. Selle taseme suurenemisel on suur statistiline tähendus ( $p < 0.001$ ) võrreldes sisemise kontrollrühmaga, mis koosneb autistilist sündroomi mitteomavatest lastest ja ka Šveitsist pärineva välise kontrollrühmaga.

Koproporfüriini suurenemine on keskmiselt koefitsiendiga 2,6 ning see on samas suurusjärgus kui Woodsi poolt täheldatud hambaarste käsitlevas uuringus.

Me kirjeldame ka nende laste juures kahe teise metaboliidi samaaegset suurenemist, need on koproporfüriini prekursorid – pentakarboksüporfüriin ja prekoproporfüriin – mis on peaaegu ainus spetsiifiline raskemetallide mürgistuse marker.

Huvitav on täheldada, et kahel Aspergeri sündroomiga lapsel ei ole analüüsides vahet kontrollgrupi omadega.

Me kirjeldame ka porfüriinide märgatavat langust üheteistkümnel autistil lapsel pärast DMSA-ga läbiviidud kelatsioonit. Aga eetilistel kaalutlustel ei saanud ükski laps, kellel ei olnud kõrgeenenud porfüriinuuriat, DMSA ravi. Seda tähelepanekut ei saadud võrrelda kontrollgrupiga.

Lisaks pole uuritud nende laste käitumise paranemist pärast kelatsioonit.

Neli standardiseerimist kinnitavad porfüriinide taseme suurenemise autentsust:

- 1) Puhastatud standardite kasutamine, mis on identsed välisele kontrollgrupile.
- 2) Kõikide autistlike laste ja kontrollgrupi laste uriini doseerimist tehti samades tingimustes, samade masinatega, sama tehnikat kasutades, samade standarditega ja sama operaatoriga.
- 3) Koproporfüriini - toksiinidele tundliku metaboliidi - suhtega uroporfüriinile, mis reageerib vähe või üldse mitte raskemetallidele.
- 4) Lõpuks, prekoproporfüriini hindamisega, mis on samas kromatograafilises « run »-is spetsiifiline raskemetallide marker.

Lisaks nende kolme metaboliidi taseme suurenemisele autistlikel lastel võib sellest uuringust järeldada:

« Asperger » diagnoosiga lapsed omavad sama porfüriinuuriat kontrollrühmadega, mis viitab autismist erinevale patoloogiale.

Erinevad autorid pakuvad nende puhul eraldi diagnostilisi kategooriaid ja eristamist, mis põhineb kognitiivsetel testidel ja aju pilditehnikatel.

Aspergeri esinemissageduse vähenemine viimase kahekümne aasta jooksul vastupidiselt autismi esinemissageduse ning keskkonnatoksiinide tõusule toetavad hüpoteesi, et tegemist on kahe erineva patoloogiaga.

Teised autismist erinevad pervasiivsed arenguhäired iseloomustuvad kerge profüriinide taseme tõusuga, samas Rett'i sündroomi puhul – geneetiline haigus, mis iseloomustub MECP2 defitsiidiga (metüleeritud DNA -d siduv valk) - täheldasime väga kõrgeid porfüriinide ja nende seas ka prekoprofüriini tasemeid.

Sellel patoloogial, mida seostatakse tavaliselt fragiilse X –ga on väga erinevaid väljendumisviise ja see võib olla põhjustatud mõne keskkonnas esineva toksiline aine poolt.

Mõned patoloogiad, mis ei kuulu autismispektri häirete hulka, ei oma statistilise tähendusega porfüriinide hulga suurenemist v.a. epilepsia ja vaimne arengupeatetus koos epilepsiaga, samas kui aju paralüüs on statistilise tähenduse piiri peal.

Ei hüperaktiivsus ega tähelepanu puudulikkus ega PDD-NOS (Pervasive Development Disorder Not Otherwise Specified) ei oma tähenduslikke porfüriinuuriaid.

Juhtumite puhul, kus on tegemist autismi ja epilepsiaga, on porfüriinuuriaid kõrgemad võrreldes ainult autismiga. See täheldus tõstas hüpoteesi, et antiepileptikumid omavad porfüriinogeenset toimet. Samas vaid epilepsia all kannataval kahel lapsel on madalam prekoprofüriinide tase kui nendel, kellel esineb epilepsia koos autismiga.

Raskemetallid võivad oma panuse anda epilepsia patogeneesis ja lihaste kontraktuurid on elavhõbedamürgistuse üks tunnustest.

Siiski võime välistada ravimite rolli porfüriinide taseme suurenemises kolme argumendi abil:

- 1) Suurem osa lastest ei tarbinud käesoleva uuringu alguses ravimeid
- 2) Prekoprofüriin ei vasta orgaanilistele ainetele, vaid ainult raskemetallidele ja eriti elavhõbedale.
- 3) Kelatsiooniaegne porfüriinuuria vähenemine viitab raskemetallidele.

Võimalikud vahelesegamised nagu näiteks gluteeni- ja kaseiinivaba režiim, on tavaliselt toimeta, nendel lastel puuduvad sellised häired nagu maksa- ja vereloomeorganite haigused, ka gastro-intestinaalsete haiguste mõju on vaidlustatud, need on väga harva porfüriinogeensed.

Lisaks suurenenud prekoprofüriinide tasemed ja nende langus DMSA ravi tagajärel viitavad raskemetallide toksilisele mõjule.

Pentakarboksüporfüriini, prekoprofüriini ja koproporfüriini kolmekordne tõus vihjab uroporfüriin-dekarboksülaasi inhibitsioonile selle neljandas dekarboksülatsiooni lookuses ühelt poolt ja koproporfüriin-oksüdaas teiselt poolt. Selline inhibitsiooni profiil viitab tugevalt elavhõbedale.

Kuigi kõikidel uuringus osalenud autistlikel lastel pole kõrgeenenud porfüriinuuriat, on käesolev uuring esimene, mis seostab porfüriinuuriat kui raskemetallide bioloogilist markerit autismiga. Uuring toob päevavalgele raskemetallide –eriti elavhõbeda - võimaliku rolli autismi patogeneesis.

Dr Robert Nataf on arst ja bioloog.

Ta juhib Pariisis asuvat eralaborit, mis on orienteeritud toitumise ja vananemise uuringutele. Mõned aastad tagasi võtsid temaga ühendust autistlike laste lapsevanemate ühingud, kes soovisid luua, leida ja arendada oma lastele uusi ravivõimalusi. Selle tagajärjel Dr Nataf töötas välja lihtsad bioloogilised analüüsid, mis võimaldavad avastada ja hinnata autismiga seotud olulisi bioloogilisi häireid.